



UAM Universidad Autónoma
de Madrid

 Facultad
de Medicina

La regulación de las vacunas contra la enfermedad por coronavirus (COVID-19) en el contexto de una pandemia

The regulation of vaccines against coronavirus disease (COVID-19) in the context of a pandemic

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Revisión Narrativa

AUTOR: RICARDO PÉREZ GUILLÉN

TUTOR: PEDRO ENRIQUE GUERRA LÓPEZ

GRADO: ENFERMERÍA

CURSO: 2020-2021

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
1. ¿Qué es el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo y el COVID-19?	3
2. Recuerdo epidemiológico del SARS-CoV-2 y medidas de prevención de la infección. ...	4
3. Agencia Europea del Medicamento.....	6
4. Justificación del Trabajo de Fin de Grado.	7
5. Objetivos.....	7
METODOLOGÍA.....	9
RESULTADOS	10
1. Respuesta de la Agencia Europea del Medicamento ante una pandemia producida por un nuevo patógeno.	10
2. La regulación del desarrollo de las vacunas contra el SARS-CoV-2 en el contexto de la pandemia.	15
3. La regulación de la evaluación y autorización de comercialización de las vacunas contra el SARS-CoV-2.	21
4. Medidas adoptadas para la vigilancia y evaluación del balance beneficio-riesgo de las vacunas contra el SARS-CoV-2 tras la autorización de comercialización.	31
DISCUSIÓN	40
AGRADECIMIENTOS	43
BIBLIOGRAFÍA	44

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.....	9
---------------------	----------

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	11
Figura 2	18
Figura 3	24

RESUMEN

Objetivos: Describir la respuesta de la EMA ante la pandemia producida por el coronavirus tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo (SARS-CoV-2), y describir el proceso de regulación del desarrollo, evaluación, autorización, vigilancia y evaluación del balance riesgo-beneficio de todas las vacunas autorizadas contra el SARS-CoV-2, tras su autorización, en una situación de amenaza para la salud pública.

Metodología: Se ha llevado a cabo una revisión narrativa de los documentos normativos y reguladores de acceso público de la plataforma digital de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Se han seleccionado finalmente 32 documentos para responder a los objetivos de este trabajo.

Resultados: Se ha clasificado toda la información en 4 apartados: respuesta de la Agencia Europea de Medicamentos ante una pandemia producida por un nuevo patógeno; la regulación del desarrollo de las vacunas contra el SARS-CoV-2 en el contexto de la pandemia; la regulación de la evaluación y autorización de comercialización de las vacunas contra el SARS-CoV-2, y medidas adoptadas para la vigilancia y evaluación del balance riesgo-beneficio de las vacunas contra el SARS-CoV-2 tras la autorización de comercialización.

Discusión: La respuesta de la EMA conlleva la priorización y aceleración de los procedimientos reguladores de las vacunas contra el SARS-CoV-2 mediante medidas como el asesoramiento científico rápido, la evaluación con “rolling review”, la autorización condicional de comercialización, asegurando además la eficacia y seguridad de las vacunas mediante las consideraciones para la aprobación de vacunas y los planes de Farmacovigilancia. Esta respuesta es similar a la de otros organismos reguladores como la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA).

Palabras clave: SARG-CoV-2, vacunación, regulación de medicamentos, Farmacovigilancia.

ABSTRACT

Objectives: To describe the response of the European Medicines Agency (EMA) to the pandemic produced by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), and to describe the process of regulation of the development, evaluation, authorization, surveillance and evaluation of the risk-benefit balance after the marketing of all authorized vaccines against SARS-CoV-2 in a situation of threat to public health.

Methodology: A narrative review of the normative and regulatory documents of the EMA digital platform of public access has been carried out. Finally, 32 documents have been selected to respond to the objectives.

Results: All the information has been classified into 4 sections: the EMA response to a pandemic caused by a new pathogen; the regulation the development of vaccines against SARS-CoV-2 in the context of the pandemic; the regulation of the evaluation and marketing authorization of vaccines against SARS-CoV-2, and measures adopted for the surveillance and evaluation of the risk-benefit balance of vaccines against SARS-CoV-2 after marketing authorization.

Discussion: The EMA's response entails the prioritization and acceleration of regulatory procedures for SARS-CoV-2 vaccines through measures such as rapid scientific advice, evaluation with “rolling review”, conditional marketing authorization, also ensuring efficacy and safety of the same through the considerations for the approval of vaccines and Pharmacovigilance plans. This response is like other regulatory organisms such as the US Food and Drug Administration (FDA).

Key words: SARS-CoV-2, vaccination, drug regulation, pharmacovigilance.

INTRODUCCIÓN

1. ¿Qué es el SARS-CoV-2 y la COVID-19?

Actualmente, estamos inmersos en una pandemia a nivel global causado por un virus denominado SARS-CoV-2. Este es un virus de ARN monocatenario que codifica para 16 proteínas no estructurales que participan en la replicación y la transcripción del mismo. Entre las proteínas estructurales que codifica cabe destacar las proteínas de la cápside, de la matriz, de la envoltura vírica y la glicoproteína de superficie espicular (o proteína S, por su concepto en inglés “spike”) (1,2). Esta última es fundamental para la unión entre el virus y la célula a infectar y de esta manera poder entrar en la misma mediante un proceso de endocitosis (1-3).

Pertenece a la subfamilia Orthocoronavirinae en la que actualmente hasta 7 coronavirus son capaces de infectar al ser humano (2,4,5). De estos, 4 de ellos solo eran causantes de infecciones respiratorias leves, los cuales son HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 (1-3,5-9). Sin embargo, a partir de 2002 se produjeron las primeras infecciones de un coronavirus causante de una enfermedad letal, el SARS-CoV, causando hasta 774 muertes durante su propagación (1,7,10). En 2012, se produjo el primer caso de otra nueva forma de coronavirus, el denominado coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV, por sus siglas en inglés “Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus”), provocando, hasta noviembre de 2019, 858 muertes (1,10). Junto con estos dos últimos, el SARS-CoV-2, es el tercer coronavirus capaz de provocar una enfermedad respiratoria potencialmente letal (1-3).

Se considera que el primer caso de infección por SARS-CoV-2 está intrínsecamente relacionado con una transmisión zoonótica, característica común de las especies de coronavirus (1-3,5-8,10,11). Sin embargo, se sabe que la especie de murciélago *Rhinolophus sinicus*, a la que se consideraba la especie transmisora, no es el animal transmisor, si no el reservorio natural debido a las características ecológicas de esta especie en el periodo del inicio de la epidemia, las características del mercado considerado como epicentro de la infección y las diferencias genéticas entre el virus en murciélagos y seres humanos, sugiriendo un animal intermedio como transmisor de este virus de animales a seres humanos (3,7,8,10).

Además, se ha demostrado que existe una transmisión persona a persona (1-3,10-16). Esta transmisión se debe a la exposición a una distancia menor de 2 metros de emisiones respiratorias en forma de gotas (secreciones superiores a 100 micrómetros y que tienen un comportamiento balístico) expulsadas mediante la tos, el estornudo o las propias generadas en la comunicación oral de una persona infectada por el virus (1-3,13-16). Estas gotitas pueden llegar a la vía respiratoria a través de la nariz, boca y, más raramente, conjuntiva (2,13,14). También se ha demostrado la transmisión a partir de la formación de aerosoles (2,14). El contagio por contacto o fómites es muy poco probable (2). En cuanto a la transmisión vertical, se considera posible (2). Una última

vía de transmisión potencial del virus SARS-CoV-2, pero que no está definitivamente confirmada, es la vía fecal-oral (1-3,13).

Una vez dentro de la persona sana, el patógeno se introduce en la célula sana a través de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA2) que es usado como receptor mediante la proteína espicular (1-3,10,13,14). Estos receptores están presentes en todo el tracto respiratorio, aunque hay una mayor distribución en el tracto respiratorio superior que en el inferior (2,14). De esta manera, se une principalmente a las células ciliadas de la mucosa nasal, tráquea y bronquios, y células alveolares o neumocitos tipo II, en el parénquima pulmonar (2,3,14).

La enfermedad producida por este virus se denominó por consenso COVID-19 (1,3,16,17). Este abarca un amplio rango de severidad en el cual se dan desde casos leves de infección respiratoria con síntomas como mialgias, cefalea, tos, fiebre, diarrea, astenia, disnea, anosmia o ageusia, entre otros (2,3,5,7,10,11,13,16,17), hasta neumonía severa (2,5,10,11,17). Además, en determinados casos puede llegar a producir un distrés respiratorio severo (2,3,7,13,17). Este cuadro clínico implica hospitalizaciones prolongadas y el ingreso en unidades de cuidados intensivos debido a las indicaciones de necesidad de intubación endotraqueal para el soporte respiratorio y la monitorización invasiva continua necesaria en dichos casos (2,3,5,7,17). Además, puede desencadenar incluso la muerte (2,3,5,7,13,16,17). Todo ello conlleva una presión hospitalaria y un uso masivo de recursos humanos y material para tratar a toda la población con una sintomatología indicada para su ingreso hospitalario, así como el manejo domiciliario para aquellos pacientes sin criterios de ingreso (2,16,17). Esta presión hospitalaria y desbordamiento sanitario en general se traduce en una disminución e incluso interrupción del seguimiento, vigilancia y tratamiento de pacientes con otras patologías preexistentes o nuevas en su historial llevando de esta manera a un empeoramiento de la salud del resto de la población.

Por último, se sabe que un porcentaje de los casos confirmados no presentan síntomas (1,2,11,15,16,18,19). Este porcentaje varía según los diferentes estudios. Según el estudio sobre seroprevalencia en España, el porcentaje de infecciones asintomáticas fue del 32,7% de los individuos cuyo test diagnóstico fue positivo a SARS-CoV-2 (18). Sin embargo, otro estudio lo estima en un rango entre el 4% y el 52% (19). Aun así, estos porcentajes representan a una gran cantidad de personas cuya detección de la infección está solo reservada a los test diagnósticos, lo que puede imposibilitar la contabilización real de casos y la pérdida de control de la propagación de la enfermedad (1,2,11,15,16,18,19).

2. Recuerdo epidemiológico del SARS-CoV-2 y medidas de prevención de la infección.

A finales de diciembre de 2019 se detectaron los primeros casos de infección por SARS-CoV-2 en Wuhan, ciudad situada en la provincia de Hubei en la República

Popular China (1-5,7,10-13,16-18,20-24). El inicio de los síntomas del primer paciente fue el día 8 de diciembre de 2019. Sin embargo, cuando el informe fue publicado ya se habían observado 27 casos de neumonía grave de etiología desconocida (2,11,16) que, posteriormente, mediante determinación y secuenciación del microorganismo causante, se confirmaron como causadas por el inicialmente denominado 2019-nCoV, que posteriormente pasó a ser llamado SARS-CoV-2 (2,16,23,24). Este brote localizado fue extendiéndose fuera de Hubei durante los meses de diciembre de 2019 y enero de 2020 (1,4,10,11,18). La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote de SARS-CoV-2 en la República Popular de China una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII) el 30 de enero de 2020 (1,16,23-25).

La OMS define ESPII como un evento extraordinario que constituye un riesgo para la salud pública de otros Estados a causa de la propagación internacional de una enfermedad, y podría exigir una respuesta internacional coordinada (25). Esto es así porque a la fecha de esa sexta declaración de ESPII la expansión de la infección afectaba a varios países (1,10,18,21,23).

En Europa, ya en febrero se observaron los primeros casos en Alemania, Italia y España (16,18,23). En nuestro país, el primer caso confirmado se detectó el 31 de enero (22,23). El SARS-CoV-2 continuó propagándose, provocando que la OMS declarara la infección por este coronavirus como una pandemia el 11 de marzo del mismo año debido a que ya se habían detectado casos de contagios en 114 países a lo largo del planeta (1-3,16). Además, el 16 de marzo ya había 153.648 personas infectadas en el mundo y 51.711 en Europa. En cuanto a la mortalidad del virus, 5.746 individuos habían fallecido a nivel mundial. A nivel europeo esta mortalidad fue de 2.316 pacientes (24).

Por estos motivos, se comenzaron a implementar una serie de medidas de control y prevención de contagios y propagación de la infección.

Entre las medidas de prevención propuestas y recomendadas a toda la población por las autoridades sanitarias destacan (1,13,16,20):

- Higiene de manos tras el contacto con personas con síntomas respiratorios y superficies contaminadas o de uso frecuente; después de toser, estornudar o situación en la que las manos entren en contacto con secreciones respiratorias, y antes de tocarse la boca, nariz u ojos.
- Higiene respiratoria, consistente en cubrirse boca y nariz al toser o estornudar con el codo; usar pañuelos desechables para las secreciones respiratorias, eliminándolo inmediatamente tras su uso y realizando higiene de manos, y evitar tocarse boca, nariz y ojos.
- Utilización de mascarillas. Esta medida ha estado en constante revisión, recomendando inicialmente la OMS el uso a aquellos pacientes con COVID-19 sintomáticos y profesionales sanitarios. Sin embargo, otras organizaciones como el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés “Center for Disease Control and Prevention”) y gobiernos como el alemán no recomendaron la utilización de mascarillas en la población general.

- Medidas de higiene como la limpieza regular de superficies y objetos de uso común; evitar el uso compartido de objetos, y tener un sistema de ventilación adecuado en espacios cerrados.
- Medidas de distanciamiento físico manteniendo una separación mínima de 1,5 metros entre personas. Esta distancia también ha sido dispar según las diferentes autoridades sanitarias.

Por otro lado, además de las medidas de prevención que se recomendaron y se promovieron, se llevaron a cabo otras medidas para disminuir la propagación como fue el confinamiento de toda la población (1,16). Esta medida se hizo efectiva en Italia el 12 de marzo y en España el 14, entre otros países. Esto restringía la libertad de circulación de las personas para actividades no esenciales (16,20). Otras medidas, vigentes a fecha actual, incluyen el aislamiento domiciliario de los pacientes considerados casos sospechosos, probables y confirmados de infección por SARS-CoV-2 durante 10 días desde el inicio de los síntomas o la fecha de toma de la muestra diagnóstica en casos asintomáticos, y el rastreo de los contactos estrechos. El Ministerio de Sanidad del Gobierno de España define contacto estrecho a la persona que haya estado en contacto con las secreciones y fluidos del paciente infectado sin llevar a cabo las medidas de prevención recomendadas. La definición, sin embargo, a nivel social, fuera del domicilio y de situaciones de atención sanitaria y cuidados, se restringe a aquellas personas que hayan estado a menos de 2 metros de la persona durante más de 15 minutos en 24 horas (26).

No obstante, la incidencia continuó aumentando a lo largo del mes, notificándose 381.000 casos y más de 16.000 muertes en 195 países a finales de marzo de 2020 (3). Además, aunque las medidas de prevención se hayan implementado, a lo largo de todo el tiempo hasta el momento actual ha continuado aumentando el número de casos por SARS-CoV-2 a nivel global (12,13,18). A día 20 de mayo de 2021, se han registrado 163.738.674 casos y 3.384.750 fallecimientos en todo el mundo (27). A nivel europeo estos datos son de 52.677.025 contagios y 1.110.086 defunciones, también a día 20 del mismo mes (27).

De esta manera, se observa que se necesita una medida de prevención eficaz contra la propagación del SARS-CoV-2, como sería la vacunación contra dicho patógeno (28).

3. Agencia Europea del Medicamento.

La regulación de los medicamentos, donde entrarían también las vacunas, en la Unión Europea (UE) se lleva a cabo por la EMA. Este organismo fue fundado en 1995 y se trata de una agencia descentralizada de la UE (29,30) que se encarga de (31):

- Facilitar el desarrollo de medicamentos a través del asesoramiento científico, acuerdo de planes de investigación pediátrica y provisión de guías científicas y administrativas sobre los requerimientos administrativos y los requerimientos de

calidad, seguridad y eficacia de los estudios a los que se someterán los medicamentos.

- Evaluar las solicitudes para la autorización de comercialización del producto basado en la evaluación de los resultados de los estudios.
- Vigilar y monitorizar la seguridad de los productos medicinales (medicamentos y productos sanitarios) comercializados.

Para poder realizar estas funciones, la EMA posee 7 comités científicos, cada uno con un área de acción y campo de trabajo diferente que en muchos casos trabajan de forma conjunta. Además, cuentan con más de 30 grupos de trabajo especializados que pueden ser consultados por los distintos comités (29).

Así, antes de que cualquier vacuna se vaya a comercializar, debe pasar por un proceso de regulación en la cual la EMA, sus comités y sus grupos de trabajo correspondientes van a ser los encargados de llevarlo a cabo.

4. Justificación del Trabajo de Fin de Grado.

La pandemia producida por el SARS-CoV-2 es un hecho sin precedentes que supone una respuesta por parte de todas las autoridades sanitarias y organismos reguladores que no se habría visto con anterioridad. De esta manera, la regulación de las vacunas contra la COVID-19 en el contexto de una pandemia se trata de un tema innovador y del cual muchos profesionales sanitarios no tienen un conocimiento profundo.

Por otro lado, existe una gran cantidad de población reticente a ser vacunada con los medicamentos autorizados para la prevención de dicho patógeno. Entre los motivos por los cuáles las personas rechazan la vacunación encontrados por los diferentes estudios se encuentran la desinformación sobre la COVID-19 y las vacunas que se han desarrollado para prevenirla, y la preocupación sobre la seguridad y eficacia de estas vacunas debido a su desarrollo y aprobación acelerada con respecto al resto de productos medicinales en otras situaciones. Este hecho podría poner en peligro una de las medidas de prevención del SARS-CoV-2 más decisivas para responder a la pandemia (28,32,33,34).

Estos dos factores pueden ser resueltos mediante la educación para la salud de la población sobre la vacunación contra la COVID-19 y, centrándonos en el segundo motivo de rechazo a la profilaxis, sobre los mecanismos reguladores que se han llevado a cabo para que esta aceleración del desarrollo y autorización de vacunas sea posible manteniendo la misma eficacia y seguridad que el resto de medicamentos aprobados (28,33,34).

5. Objetivos.

Por todo ello, los objetivos de este Trabajo de Fin de Grado son:

- Describir la respuesta de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés European Medicines Agency) ante una pandemia producida por un nuevo patógeno, el SARS-CoV-2.
- Resumir las características y particularidades de la regulación del desarrollo de una vacuna contra el SARS-CoV-2 en el contexto de dicha pandemia.
- Describir el proceso de aprobación de comercialización de las vacunas contra el SARS-CoV-2 en una situación de amenaza para la salud pública.
- Resumir las medidas adoptadas para la vigilancia y evaluación del balance beneficio-riesgo tras la aprobación de las vacunas contra el SARS-CoV-2.

METODOLOGÍA

Para responder a los objetivos planteados en este Trabajo de Fin de Grado, se ha decidido llevar a cabo una revisión narrativa en la cual se va a realizar una búsqueda de bibliografía que permita obtener los documentos necesarios para su respuesta. De esta manera, se ha hecho una búsqueda de documentos de carácter normativo y regulador de acceso público en la plataforma digital del organismo regulador europeo de medicamentos (EMA).

Los criterios de inclusión y exclusión para la selección de dichos documentos se reflejan en la Tabla 1:

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Acceso público a cualquier usuario.	Acceso privado exclusivo.
Documentos que se refieran a los objetivos mencionados en el apartado de “Objetivos” y aquellos relacionados con los mismos.	Documentos reguladores y normativos que no hagan referencia a los objetivos marcados en el Trabajo de Fin de Grado.
Documentos válidos y vigentes para la situación actual.	Documentos no vigentes para la situación actual.
Documentos en los que uno de los autores sea la Agencia Europea de Medicamentos.	Documentos en los que el autor no sea la Agencia Europea de Medicamentos.
	Documentos referentes a la regulación de medicamentos que no sean vacunas.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión. Elaboración propia

Tras la búsqueda en la página de la Agencia Europea de Medicamentos, se encontraron 116 documentos. Tras el cribado en función de los criterios de inclusión y exclusión finalmente se han seleccionado 32 documentos.

RESULTADOS

1. Respuesta de la Agencia Europea del Medicamento ante una pandemia producida por un nuevo patógeno.

La EMA posee un plan contra las amenazas para la salud emergentes dentro del marco de la Directiva 1082/2013/EU de la Unión Europea sobre amenazas para la salud internacionales graves refiriéndose a aquellos “peligros biológicos, químicos, ambientales o de origen desconocido con probabilidad de extenderse a través de las fronteras de los estados miembro y que pueden causar un potencial riesgo severo para la salud pública necesitando una acción coordinada a nivel de la Unión Europea con el objetivo de asegurarse un alto grado de protección de la salud humana”. Además, las ESPII, tal como definió la OMS a la infección por SARS-CoV-2 previo a su consideración como pandemia se incluyen dentro de estas amenazas emergentes (35).

Uno de los objetivos principales de este plan, y en el que se va a centrar esta revisión, es el de gestionar y coordinar el desarrollo, autorización y vigilancia de los productos medicinales (medicamentos) relevantes, como son las vacunas contra el virus SARS-CoV-2, que se encuentran dentro del área de jurisdicción de la EMA, y también del seguimiento post-autorización de dichos medicamentos (35,36).

Dentro del plan contra las amenazas para la salud emergentes existen 4 niveles de activación en función de la severidad y expansión de dicha amenaza que va a llevar a una diferente participación en la emergencia por parte de los diferentes comités y grupos de trabajo de la EMA. Con respecto a los desencadenantes de los niveles de activación del plan, solamente el nivel 1 puede hacerse posible cuando exista cualquier amenaza para la salud emergente que pueda necesitar un seguimiento por parte de la EMA pero que aún no exista ninguna declaración formal por parte de algún organismo oficial ni tampoco necesita de la decisión para su activación del Director Ejecutivo (ED, por sus siglas en inglés “Executive Director”) de la EMA ni del Subdirector Ejecutivo (DED, por sus siglas en inglés “Deputy Executive Director”) de la misma. Sin embargo, para los niveles 2 a 4 se necesita una decisión formal del ED o del DED para su activación y además que se haya determinado a dicha amenaza para la salud emergente como una ESPII por la Organización Mundial de la Salud (OMS) o por la Comisión Europea (CE), o que se haya declarado como una pandemia por la OMS o por la CE (35).

De esta manera, los niveles de activación del plan contra las amenazas para la salud emergentes son (35):

- Nivel 1. Este nivel no requiere de una decisión formal para su activación si no que el informe de brotes referidos a una amenaza para la salud emergente es necesario para el seguimiento de la enfermedad por parte de la EMA. En este caso solo habrá un Científico Principal (SL, por sus siglas en inglés “Scientific

- Leader”) y el Cuerpo Especial de la EMA (ETF, por sus siglas en inglés “EMA Task Force”) como equipos involucrados en el manejo y control de la amenaza.
- Nivel 2. Para su activación debe haberse declarado previamente que la amenaza se trata de una ESPII. A diferencia del nivel anterior, el SL integra a un equipo de respuesta cuyos componentes se explicarán más adelante y la ETF involucra a más personal.
 - Nivel 3. Se necesita también una declaración de ESPII pero en este caso ya existe un mayor impacto de dicha amenaza en la salud pública de la Unión Europea. De esta manera, se incorpora un equipo estratégico, se aumentan las necesidades de personal en el equipo de respuesta y al grupo de expertos de la ETF se añaden los Grupos de Asesores Científicos (SAG, por sus siglas en inglés “Scientific Advisory Group”).
 - Nivel 4. Es el nivel máximo de activación y representa una situación de crisis sanitaria. Su activación requiere una declaración previa de ESPII como en los dos niveles anteriores, pero la propia declaración de pandemia es suficiente para que el Director o Subdirector Ejecutivo de la EMA promueva la decisión formal de dicha activación. En este caso además se debe activar el Plan de Continuidad de Negocio (BCP, por sus siglas en inglés “Business Continuity Plan”), explicado más adelante. En cuanto a los equipos involucrados en la amenaza para la salud emergente, se recluta a una mayor cantidad de personal de la Agencia.

Estos niveles de activación del plan se resumen en la Figura 1:

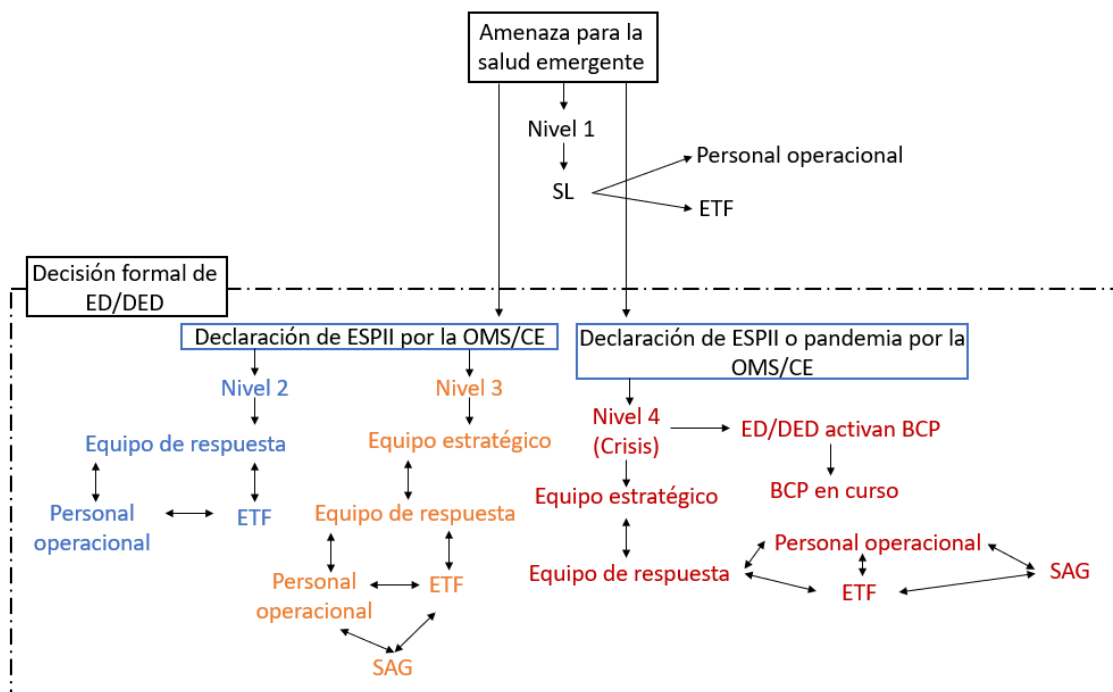


Figura 1. Diagrama de flujo sobre los niveles de activación. Modificado y traducido de EMA, 2018 (35)

Actualmente, tras la declaración de pandemia por el virus SARS-CoV-2, está activado el nivel 4 del plan contra las amenazas para la salud emergentes por lo que los equipos y grupos involucrados en la respuesta a dicha emergencia son (35):

- Equipo estratégico. Está compuesto por el ED y el DED de la EMA y su papel principal es aportar consideraciones sobre los aspectos mayores científicos, reguladores y de comunicación, aunque no realice actividades diarias como el resto de equipos y personal. Además, es el encargado de activar y gestionar el BCP para la pandemia por SARS-CoV-2 que se comentará posteriormente y, cuando se requiere una respuesta rápida a la crisis, el ED junto con el DED pueden tomar decisiones ejecutivas en consideración con la salud pública de la Unión Europea. Este equipo es asistido y apoyado por el equipo de respuesta y el personal operacional.
- Equipo de respuesta. Actualmente, el equipo de respuesta está compuesto por el SL, el Oficial de Coordinación de la Crisis (CCO, por sus siglas en inglés “Crisis Coordination Officer”), el Equipo de Asuntos Internacionales y el Jefe de la Oficina de Medios de Comunicación y Relaciones Públicas. Además, en aquellas actividades en las que se necesite una cooperación e interacción con las instituciones europeas se involucra también al Equipo de Enlace Institucional de la Unión Europea. En adición, y como respuesta a esta crisis, se incorporarán también a las reuniones del equipo de respuesta y proporcionarán apoyo científico o regulador para facilitar las operaciones de este equipo los Jefes de Servicio de Calidad; Asuntos Internacionales; Medicamentos Pediátricos, y Asesoramiento Científico.

El papel principal del equipo de respuesta es asegurarse que tanto el plan de crisis como las actividades operacionales durante esa emergencia sean llevados a cabo. Además, estos mismos van a realizar informes al equipo estratégico cuando se requiera.

- Personal operacional. En el nivel 4 de activación del plan, los componentes principales de este personal son el Oficial de Coordinación Científica (SCO, por sus siglas en inglés “Scientific Coordination Officer”), el Oficial de Coordinación de la Regulación (RCO, por sus siglas en inglés “Regulatory Coordination Officer”) y el Oficial de Coordinación de Procesos (PCO, por sus siglas en inglés “Procedure Coordination Officer”). Además, también se incluyen administradores científicos de diferentes áreas y oficinas de la EMA para consultar e involucrarlos para recibir el apoyo operacional necesario para llevar a cabo dichas actividades. Este grupo es el que lleva a cabo toda la parte operacional de la gestión de la amenaza para la salud.
- Grupos expertos. En este grupo se incluye el COVID-19 EMA pandemic Task Force (COVID-ETF) y los SAGs que son convocados para apoyar y asistir al Comité de Productos Medicinales de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés Committee for Medicinal Products for Human Use), al Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) y al Comité Pediátrico

(PDCO, por sus siglas en inglés Paediatric Committee) o para participar en parte de las discusiones científicas tempranas o la revisión y valoración de productos que realiza el CHMP cuando sea necesario (36).

En concreto, la COVID-ETF tiene como objetivos los siguientes (36):

- Revisar la información científica disponible sobre los productos medicinales contra la COVID-19 e identificar aquellos candidatos prometedores, incluyendo la información que se localiza en los documentos de solicitud que envían los desarrolladores de medicamentos como se explicará en el siguiente punto de los resultados y proponiendo una reunión con ellos mismos para una reunión preliminar.
- Revisar y proporcionar comentarios sobre los planes de desarrollo que poseen los desarrolladores que desarrollen productos medicinales contra la COVID-19, cuando no sea posible realizar un asesoramiento científico rápido.
- Proveer apoyo científico en colaboración con el Grupo de Asesoramiento y Coordinación de Ensayos Clínicos (CTFG, por sus siglas en inglés “Clinical Trials Facilitation and Coordination Group”) para asesorar en los ensayos clínicos dirigidos en la Unión Europea de los productos medicinales candidatos para el tratamiento o prevención de la COVID-19 más prometedores.
- Contribuir en los procedimientos de asesoramiento científico rápido o estándar como asesor del Grupo de Trabajo de Asesoramiento Científico (SAWP, por sus siglas en inglés “Scientific Advice Working Party”) y del CHMP (35).
- Contribuir en la valoración de los productos medicinales relevantes a través de revisión por pares o en las discusiones en la evaluación de los datos obtenidos por “rolling review”, concepto que se explicará más adelante (35).
- Colaborar en las actividades del PRAC sobre problemas de Farmacovigilancia emergentes relacionados con la COVID-19 (35).
- Elaborar una posición científica específica sobre los aspectos relacionados con el SARS-CoV-2 y COVID-19 e informar al público (35).
- Ponerse en contacto con inversores y partes interesadas, y cooperar con otros reguladores y organismos europeos e internacionales relevantes si se requiriera (35).

Por otro lado, al activarse este nivel 4 del plan contra las amenazas para la salud emergentes, se debe activar también el BCP. En este caso fue la Red Europea de Regulación de Medicamentos (EMRN, por sus siglas en inglés European Medicines Regulatory Network), compuesta por las autoridades reguladoras nacionales de los estados miembro, la EMA y la CE, la que desarrolló y activó la EMRN COVID-19 BCP (35,37).

Los BCP en general tienen como objetivo actividades no científicas, como son los aspectos administrativos fundamentalmente, por lo que la prioridad de este mismo es asegurarse de que las actividades reguladoras durante la pandemia por el virus SARS-CoV-2 se sigan llevando a cabo en términos de desarrollo, autorización y vigilancia de todos los medicamentos, incluyendo aquellos tratamientos relacionados con la enfermedad COVID-19 (37).

Dentro del BCP existen tres fases de activación en función de las dificultades que presenten la EMA y las autoridades reguladoras nacionales para cumplir con las actividades reguladoras. En el momento actual, este plan se encuentra en la fase 2 lo que significa que existen dificultades en el cumplimiento de las actividades reguladoras normales por lo que se necesitaría un primer paso en la priorización de dichas actividades (37).

De esta manera, los aspectos más relevantes que se ponen en marcha es que todos los procedimientos relacionados con los productos que tengan como indicación el tratamiento y la prevención de la COVID-19 no pueden ser atrasados bajo ninguna circunstancia y siempre se les van a tratar como la primera prioridad. Además, no se va a aceptar ninguna petición de aplazamiento de cualquier presentación por parte de las compañías farmacéuticas y desarrolladores de medicamentos (37).

Con respecto a las inspecciones, las medidas adoptadas permiten que se continúen en los casos en los que las inspecciones estuvieran en curso y también para aquellas nuevas inspecciones que se realicen con el fin de autorizar posteriormente la comercialización de un medicamento. Sin embargo, en ambas ocasiones se deben buscar opciones alternativas de inspección (37).

Una vez se activa el plan contra las amenazas para la salud emergentes se pueden poner en marcha una serie de actividades operacionales con el fin de obtener de manera precoz medicamentos eficaces contra la amenaza y seguros para la población (35). Estas actividades son (35):

- Asesoramiento en el diseño de ensayos clínicos adecuados al contexto de la emergencia.
- Asesoramiento científico rápido para aquellos productos en desarrollo.
- Aprobación acelerada de medicamentos relevantes para la amenaza para la salud a través del procedimiento centralizado.
- Procedimientos de seguimiento post-autorización y Farmacovigilancia.

Todas estas actividades serán explicadas de manera detallada a continuación.

Por último, como respuesta a esta pandemia y fuera del plan contra las amenazas para la salud emergentes, la EMA está llevando a cabo el Proyecto Piloto “OPEN” el cual permite la participación de las autoridades reguladoras provenientes de fuera de la Unión Europea en los procesos de evaluación que realiza el CHMP y la COVID-ETF de los tratamientos y vacunas contra la COVID-19 (38).

Uno de los motivos por los que se pone en marcha el Proyecto “OPEN” es para acelerar el desarrollo y evaluación de estos productos medicinales al existir un mayor número de

expertos que lo llevarían a cabo. Además, el hecho de que existiera una evaluación con tantos participantes de organismos reguladores internacionales aumentaría la confianza de la población en estos medicamentos (38).

Aunque estos organismos reguladores extraeuropeos participen en la evaluación de los medicamentos relevantes, no tienen la capacidad de intervenir en la adopción de las recomendaciones de la COVID-ETF que provee al CHMP, en la opinión científica de la CHMP ni en la fase de toma de decisiones de la Unión Europea (38).

Actualmente, el proyecto piloto está limitado a una serie de entidades reguladoras entre las que se incluye la OMS (38).

2. La regulación del desarrollo de las vacunas contra el SARS-CoV-2 en el contexto de la pandemia.

Con el fin de apoyar y agilizar el desarrollo de las vacunas contra el SARS-CoV-2 en el contexto de la pandemia, la EMA pone en práctica una serie de procedimientos rápidos como son el asesoramiento científico rápido y la aceleración del acuerdo y revisión de cumplimiento del plan de investigación pediátrica (39).

- Asesoramiento científico rápido:

Según la Regulación de la CE 726/2004 uno de los objetivos de la EMA es el asesoramiento sobre la realización de ensayos clínicos para demostrar la calidad, seguridad y eficacia de los productos medicinales. De esta manera, se lleva a cabo el procedimiento de asesoramiento científico estándar que puede ser solicitado por todos los productos medicinales de uso humano. Esto se realiza para que los desarrolladores lleven a cabo planes de desarrollo en los que los estudios y ensayos clínicos sean capaces de generar una evidencia científica de calidad y lo suficientemente robusta para que en una futura solicitud de autorización de comercialización no exista ninguna objeción por parte de la EMA relacionada con la calidad de las investigaciones, entre otros motivos. Para ello, el CHMP establece el SAWP como un grupo de trabajo permanente cuya función exclusiva es la de proveer dicho asesoramiento a los desarrolladores (40).

El asesoramiento científico lo proporciona el SAWP y el CHMP respondiendo a las preguntas basadas en la documentación que presenta el solicitante del asesoramiento teniendo en cuenta el conocimiento científico actual en ese momento (40). La diferencia con el asesoramiento científico rápido es que este solo se lleva a cabo para aquellos productos relacionados con el tratamiento y prevención de la COVID-19, como es el caso de las vacunas contra el SARS-CoV-2, y además en el grupo que provee asesoramiento se incluye al COVID-ETF que posibilita un asesoramiento científico más adecuado y completo en relación con los aspectos referentes a la COVID-19 (39).

Estas preguntas que puede el solicitante presentar deben estar relacionadas con (40):

- Cualquier aspecto de calidad.

- Cualquier aspecto no clínico como toxicología o farmacología del producto.
- Cualquier aspecto clínico. Entre estos hay que destacar las preguntas sobre el desarrollo pediátrico y geriátrico, así como sobre el ensayo clínico principal.
- Cualquier consideración metodológica en el desarrollo de cualquier estudio en cualquier fase.
- Cualquier aspecto de la estrategia de desarrollo en general.

Por tanto, el asesoramiento científico se enfoca en la estrategia de desarrollo más que en la pre-evaluación que pudiera apoyar una solicitud de autorización de comercialización. Además, este asesoramiento no está ligado legalmente a ninguna solicitud de autorización de comercialización futura. Sin embargo, este se tomará en cuenta durante la solicitud de autorización de comercialización y todas las desviaciones que se hayan producido del asesoramiento proporcionado por la EMA deben estar justificadas adecuadamente (40).

Este asesoramiento científico puede ser solicitado desde el inicio del desarrollo de cualquier producto medicinal, pero también en la fase post-autorización como en los casos de necesidad de realización de estudios post-autorización (40).

La provisión de asesoramiento científico por parte de la EMA conlleva el pago de unas tasas 45 días después de la notificación de la validación de la solicitud final, procedimiento que se explicará más adelante (40). Sin embargo, el ED y el DED tomaron la decisión ejecutiva de reducir las tasas para las solicitudes de asesoramiento científico de los productos relacionados con la prevención o tratamiento de la COVID-19. Esta reducción en las tasas fue del 100%. Ninguna de las vacunas contra el SARS-CoV-2 actualmente poseedoras de una autorización de comercialización fueron beneficiarias de esta decisión (39,41-45).

Para solicitarlo, se necesita presentar primero un documento en el que se incluya la petición y un documento borrador que incluyan las cuestiones que quiere abordar el solicitante y notificarlo a la Secretaría de la Agencia. En este documento borrador es muy importante y recomendable que se siga la plantilla del documento borrador para el asesoramiento científico del CHMP. En cuanto a las fechas de presentación, estas están prefijadas y, en función de si se solicita también una reunión preparatoria o no, la fecha para enviarlo son 8 semanas, si se solicita, o 4, si no se solicita, antes del inicio del procedimiento de asesoramiento científico (40).

Sin embargo, aquellos que vayan a desarrollar productos medicinales relacionados con la prevención o tratamiento de la COVID-19 deben inicialmente contactar a través de correo electrónico para poder permitir una revisión de su solicitud para determinar si son candidatos, en función de la madurez y adecuación de la solicitud de asesoramiento, a un procedimiento de asesoramiento científico rápido. Una vez acordado, se deberá seguir el mismo curso de acción que el estándar, pero con las particularidades que se señalarán más adelante (39).

Siguiendo la línea del párrafo anterior, una reunión preparatoria es una teleconferencia preparatoria para el asesoramiento científico y permite recibir feedback sobre el programa de desarrollo propuesto y las preguntas incluidas y que podrían ser incluidas en la solicitud para de esta manera obtener respuestas satisfactorias mediante el proceso; obtener información sobre el procedimiento de asesoramiento científico, y preguntar cuestiones reguladoras, ya que estas no están incluidas en el asesoramiento científico. Sin embargo, todas estas opiniones del personal de la EMA no son la decisión final adoptada por el CHMP ni afecta a como se va a llevar a cabo el procedimiento del asesoramiento (40).

Independientemente de la realización de la reunión preparatoria se debe enviar la solicitud definitiva denominada pack electrónico final para la validación por parte de la EMA e inicio del procedimiento. En esta solicitud se debe incluir igualmente un documento borrador con las preguntas del desarrollador en relación al plan de desarrollo del producto medicinal (40).

La validación de la solicitud de asesoramiento científico es otra de las diferencias entre el asesoramiento estándar y el rápido (39,40). Esto es así ya que para que sea válida la solicitud en el procedimiento estándar ésta debe ser enviada dentro de las fechas límite y la estructura y contenido, así como el ámbito de las preguntas incluidas en ella, deben ajustarse a las indicaciones del SAWP y el CHMP. Si alguno de estos dos criterios no se cumple, la solicitud se considera inválida y se pospondrá el procedimiento (40). Sin embargo, en el procedimiento rápido no existe ninguna fecha límite prefijada para la presentación de su solicitud, permitiendo así la entrega en el momento en el que los desarrolladores de vacunas contra el SARS-CoV-2 lo determinen adecuado. Además, se flexibiliza el formato y la extensión del documento borrador que se presenta, siendo discutido individualmente con los solicitantes. De esta manera, se facilita la inmediatez para que sean proveídos de un asesoramiento científico relevante y que permita una ejecución efectiva del plan de desarrollo con el fin de solicitar de manera más precoz una solicitud de autorización de comercialización (39).

Una vez validado, el ponente y el ponente adjunto, que son los encargados de presentar los informes que se llevan a cabo en respuesta a las preguntas de la solicitud y recopilar todos los comentarios llevados a cabo por los miembros del SAWP, CHMP y, en el caso del asesoramiento científico rápido, COVID-ETF, envían los primeros informes a la Secretaría de la EMA. A continuación, hay una discusión sobre estos informes enfocándose en cualquier problema controvertido y, en función de si consideran que se necesita una reunión de discusión con el solicitante, como se da en aquellos casos en los que hay discrepancias con el plan de desarrollo propuesto, o no, el procedimiento finalizará en 70 días, en el primer caso, o en 40 días, si no hubiera dicha reunión (40).

En el procedimiento de 70 días, se lleva a cabo la reunión de discusión entre el solicitante y el SAWP y al final de la misma los ponentes presentan una conclusión preliminar, así como el resultado de la reunión al SAWP. Tras ello, el procedimiento es igual en el de 40 y 70 días. En este, los ponentes envían un informe conjunto y tanto este como el borrador del escrito de asesoramiento serán adoptados por la SAWP. A

continuación, se realiza una revisión por pares en conjunto con el CHMP y COVID-ETF y, por último, el escrito final sobre el asesoramiento científico es adoptado por el CHMP y enviado al solicitante, satisfaciendo así las preguntas sobre el plan de desarrollo propuesto (39,40). El procedimiento del asesoramiento científico estándar queda reflejado en la Figura 2:

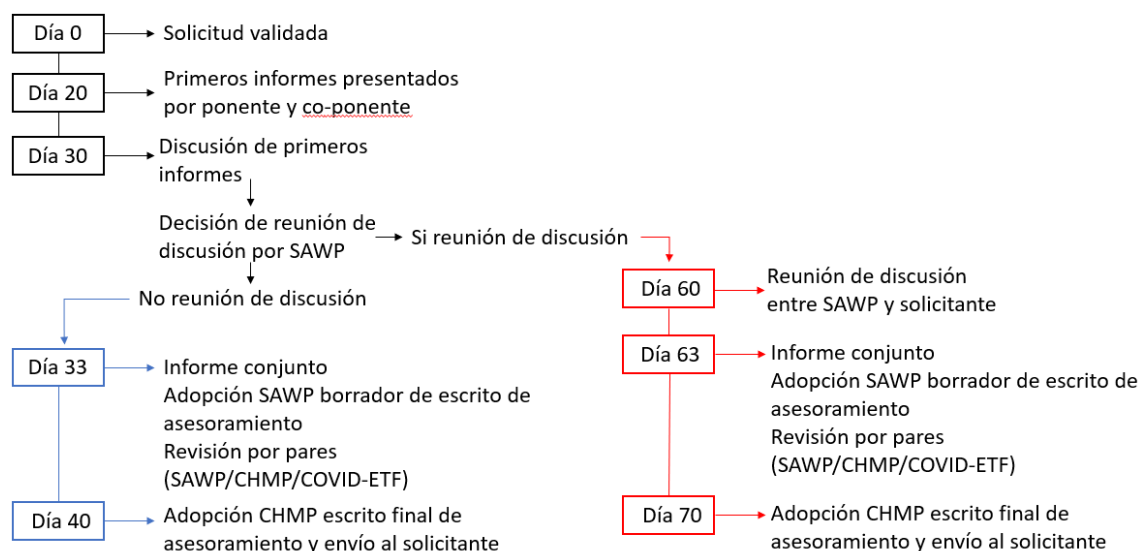


Figura 2. Procedimiento de asesoramiento científico estándar. Elaboración propia a partir de EMA (40).

Sin embargo, en el procedimiento del asesoramiento científico rápido, el tiempo desde el inicio hasta el escrito de asesoramiento final se reduce a tan solo 20 días, en comparación con los 40-70 días que representaba el procedimiento estándar. Esto se logra acelerando todos los pasos intermedios del proceso como es la validación, la circulación de los informes de los ponentes, la revisión por pares y la adopción por parte primero de la SAWP y finalmente de la CHMP, entre otros procedimientos intermedios. Además, en función de la naturaleza de la solicitud, estos tiempos se pueden llegar a reducir aún más (39).

Además, la COVID-ETF también coordina y permite estas acciones reguladoras rápidas en relación con el desarrollo de estos medicamentos contra la COVID-19 proveyendo asesoramiento sobre los planes de desarrollo de dichos medicamentos, y en concreto vacunas contra el SARS-CoV-2, cuando los desarrolladores aun disponen solo de planes de desarrollo preliminares los cuales no son candidatos de un asesoramiento científico rápido normal (39).

Todas las vacunas contra el SARS-CoV-2 solicitaron el asesoramiento científico (42,43,45), con la excepción de la vacuna Cominarty de la farmacéutica Pfizer (44). Además, todas ellas obtuvieron el asesoramiento incluido del COVID-ETF, lo que posibilitó una guía más especializada en términos del patógeno y la pandemia actual (42,43,45).

- Plan de Investigación Pediátrica (PIP):

Según el Reglamento 1901/2006, uno de los objetivos de la EMA sería la facilitación del desarrollo y la accesibilidad de medicamentos de uso pediátrico mediante una investigación ética y de calidad y sin someter a dicha población pediátrica a ensayos clínicos innecesarios, así como sin retrasar la autorización de medicamentos para otros grupos de edad de la población. Para ello, a través del PDCO se lleva a cabo con los desarrolladores el acuerdo de un PIP (46). Además, actualmente y para todos aquellos productos medicinales cuyo fin sea la prevención o tratamiento de la COVID-19, se añade también a la COVID-ETF para proporcionar información científica específica en dicha área y de esta manera llevar a cabo un PIP más completo y adecuado para la situación (39).

Un plan de investigación pediátrica es un programa de investigación y desarrollo destinado a garantizar que se generen los datos necesarios para determinar las condiciones en las que un medicamento puede ser autorizado para su administración pediátrica. Todos los medicamentos de uso humano que vayan a solicitar una autorización de comercialización necesitan previamente que se haya acordado un PIP y posteriormente una verificación de cumplimiento de dicho PIP por parte del solicitante. Existen otros casos en los que la EMA puede conceder un aplazamiento, como se explicará posteriormente, o una dispensa del PIP a ese medicamento (46).

Para llevar a cabo este procedimiento de solicitud de aprobación de PIP se debe inicialmente presentar un escrito de intención de llevar a cabo dicho proceso preferentemente 60 días antes del comienzo del procedimiento que son fechas límite prefijadas por la EMA (47). Sin embargo, para aquellos productos relacionados con la prevención o tratamiento de la COVID-19, no existen fechas límite de presentación de la solicitud de aprobación prefijadas, pudiendo flexibilizarse la entrega y poder llevar a cabo el procedimiento tan rápido como el desarrollador esté capacitado (39). En este periodo de tiempo además se puede organizar una reunión telemática previa a la presentación. Tras ella, si se hubiera requerido, se presenta la solicitud para la aprobación de PIP y se realiza la verificación de validación del mismo (47). En este caso, es válido cuando el PIP propuesto contenga el calendario y las medidas propuestas para la evaluación de la calidad, seguridad y eficacia del medicamento en la población pediátrica, así como información sobre el desarrollo general del fármaco, desarrollo de la formulación pediátrica o la solicitud de aplazamiento (46,48). Si se considerara inválido se debería reenviar al solicitante la solicitud con los aspectos inválidos para que en tres días naturales proporcione una respuesta. Si sigue pareciendo insatisfactoria la respuesta del solicitante o se ha recibido la respuesta fuera del plazo límite se suspenderá el procedimiento y se retomará más adelante. Si es válido se creará el primer borrador del informe resumido del procedimiento y comenzaría el procedimiento (47).

En el procedimiento se nombrará a un ponente y se empezará a incluir comentarios en el informe resumido sobre la opinión de la PDCO y la valoración del ponente y del PDCO sobre el PIP propuesto. El día 30 tras el inicio del procedimiento se llevará a cabo la primera reunión de discusión cuyos resultados se transmitirán al solicitante para que

clarifique algunos aspectos si se necesitara. A posteriori, se implementarán también los comentarios de otros grupos de trabajos, como es la COVID-ETF en este caso, y, tras la segunda reunión llevaba a cabo el día 60, el PDCO emitirá el dictamen sobre si el PIP propuesto conseguirá los datos necesarios para determinar las condiciones en las que el medicamento pueda administrarse y si los beneficios justifican los estudios propuestos. Sin embargo, también puede que el resultado de dicha reunión sea que el PDCO solicite al desarrollador modificaciones en el PIP presentado (46,49,50).

De esta manera, habrá un tiempo de espera hasta que se reciba información suplementaria como respuesta a la solicitud del PDCO y tras otras dos reuniones en los días 90 y 120 desde el comienzo del procedimiento se emitirá la opinión o dictamen definitivo del PDCO (46,50).

Por tanto, se observa que una solicitud de aprobación del plan de investigación pediátrica estándar tarda entre 60 y 120 días. Sin embargo, la iniciativa de la EMA para acelerar los procedimientos de desarrollo y evaluación de los tratamientos y vacunas contra la COVID-19 permite la reducción hasta un mínimo de 20 días de procedimiento desde que se inicia hasta la adopción del dictamen del PDCO. Esto se da por la misma manera que en el asesoramiento científico rápido, es decir, mediante la aceleración de todos los pasos intermedios de validación, preparación del informe resumido, discusión del comité y adopción (39).

Tras el dictamen del PDCO, ya sea positiva o negativa, se redactará un borrador sobre la decisión de la EMA sobre el PIP propuesto que incluirá la opinión del PDCO y el informe resumido y que se enviará tanto al solicitante como se publicará en la web de la EMA. Esto se llevará a cabo en 10 días, sin embargo, para aquellos productos medicinales contra la COVID-19, se hará en solo 2 días (39,46,51).

Por otro lado, los desarrolladores podrán solicitar también un aplazamiento tanto del comienzo como de la finalización de alguna o todas las medidas propuestas en el PIP. Este aplazamiento deberá estar justificado en base a razones científico-técnicas o de salud pública. En este caso el PDCO deberá emitir además del dictamen positivo de aprobación del PIP, otro dictamen positivo de la solicitud de aplazamiento (46). Esta solicitud de aplazamiento debe incluirse en el documento de solicitud de aprobación del PIP concretando que medida o estudio debería aplazarse y cuáles van a ser los plazos de inicio o finalización (48).

Todas las vacunas actualmente autorizadas en la Unión Europea recibieron la aprobación de aplazamiento de algunas de las medidas y estudios propuestos (52-55).

En la línea con el PIP y enlazando con el punto siguiente de los resultados, una vez que se solicita la autorización de comercialización se necesita que el PDCO haya llevado a cabo una verificación del cumplimiento del PIP (46). En este procedimiento se revisa si el desarrollador ha ejecutado el PIP como se especifica en el mismo y puede durar hasta un máximo de 60 días (56). Sin embargo, para todos aquellos medicamentos que tengan la finalidad de prevenir o tratar la COVID-19 se puede llegar a reducir a tan solo 4 días

si es necesario. No obstante, en casos de no cumplimiento, la duración del procedimiento volvería a ser el mismo que para los medicamentos estándar (39,56).

Una última medida que se llevó a cabo para el rápido desarrollo de medicamentos para la prevención y tratamiento de la COVID-19 fue la facilitación de la solicitud de la aprobación de los planes de desarrollo pediátrico en paralelo con otros organismos reguladores. Este procedimiento se pone en marcha debido a que estos planes necesitan ser revisados desde una perspectiva global y que otros organismos internacionales puedan aprobarlos (39,57). De esta manera, la EMA en conjunto con la FDA crearon un documento común para optimizar el proceso administrativo de la solicitud de aprobación del plan de desarrollo pediátrico y facilitar una presentación eficiente del PIP de la EMA y del Plan de Estudio Pediátrico inicial (iPSP, por sus siglas en inglés “initial Pediatric Study Plan”) de la FDA. Esto no quiere decir que se pueda presentar el mismo documento para dichas solicitudes en ambas Agencias, dado que los requerimientos de contenidos son diferentes, sino que se describe la información que se incluye en cada sección del PIP y del iPSP a modo de generar una ayuda administrativa para los desarrolladores (57).

3. La regulación de la evaluación y autorización de comercialización de las vacunas contra el SARS-CoV-2.

Previo a la comercialización de cualquier nuevo producto medicinal, este necesita un dictamen favorable a la concesión de la autorización de comercialización por parte de la EMA. Este procedimiento de autorización comunitaria o centralizado estándar está regulado por el Reglamento 726/2004 (58).

Según este, existen una serie de medicamentos que van a requerir obligatoriamente un procedimiento de autorización centralizado, es decir, que conllevará la comercialización en toda la Unión Europea. Entre estos se hayan aquellos productos que contengan una sustancia activa nueva y cuya indicación terapéutica sea el tratamiento o prevención de las enfermedades víricas (58).

De esta manera, todas las vacunas contra el SARS-CoV-2 han requerido el procedimiento centralizado de autorización cuya idoneidad fue acordada por el CHMP meses antes del inicio de la evaluación de la información disponible de los ensayos clínicos de dichos medicamentos (42-45). En algunos casos, como el de la COVID-19 Vaccine Janssen, de la farmacéutica Janssen-Cilag, el intervalo entre ambos hitos es de 4 meses (45).

Siete meses antes de la solicitud de autorización de comercialización, la empresa solicitante debe notificar la intención de entregar dicha solicitud a la EMA mediante la presentación del formulario de petición de presentación. Además, deben confirmar esta solicitud 2-3 meses antes del día en el que se pretende presentar esta petición de autorización de comercialización (59).

En esta misma solicitud se recomienda que se pida también la designación del ponente y ponente adjunto. Estos dos son miembros del CHMP que se encargarán de la evaluación científica de todos los datos que se recogerán en el dossier de la solicitud de autorización de comercialización tal y como se expone más adelante. Además, también se reunirá un ponente del PRAC para todos los aspectos de evaluación de Farmacovigilancia, como se explicará en el último punto de los resultados (59).

A continuación, entre los 6-7 meses previos a la solicitud de este procedimiento, se puede pedir la realización de una reunión previa vía teleconferencia, cuya petición debe hacerse 6 semanas antes. El objetivo de esta es proporcionar información sobre las cuestiones científicas, regulatorias y legales que los solicitantes puedan tener para facilitar la subsecuente validación y evaluación de la petición de autorización. Entre los documentos requeridos para esta reunión se encuentran (59):

- El formulario de petición de la reunión previa a la presentación de la solicitud de autorización de comercialización. Este ofrece un resumen de los asuntos más relevantes que los peticionarios deben tener en cuenta a la hora de preparar la petición definitiva y que se discutirán en la reunión.
- Un documento resumen del producto medicinal y su programa de desarrollo.
- El formulario borrador de la solicitud de autorización de comercialización. Este debe estar lo más completo posible, incluyendo la información más importante del medicamento en relación con la solicitud. Los apartados más importantes del mismo se describirán más adelante. Esto va a ayudar a la EMA a identificar cuestiones que deberían ser clarificadas en la reunión para de esta manera prevenir la aparición de posibles problemas de validez.

Tras ello, antes de comenzar el procedimiento de evaluación, la farmacéutica debe presentar la solicitud de autorización de comercialización final en la cual debe aparecer (58-60):

- La denominación del medicamento.
- La composición cualitativa y cuantitativa de todos los componentes del medicamento.
- La descripción del modo de fabricación, así como todos los lugares involucrados en la fabricación del producto final y sus sustancias activas. Además, se debe incluir en la solicitud las autorizaciones de fabricación de todas las empresas que lo llevan a cabo, así como el certificado de buenas prácticas de fabricación (GMP, por sus siglas en inglés Good Manufacturing Practice)
- Las indicaciones terapéuticas, contraindicaciones y reacciones adversas.
- La posología, forma farmacéutica, y modo y vía de administración.
- La argumentación por la cual han de tomarse medidas de precaución y seguridad al almacenar, administrar al paciente y eliminar los productos residuales del medicamento.
- La descripción de los métodos de control usados por el fabricante. A esto se refiere el estudio cualitativo y cuantitativo de los componentes y producto acabado; pruebas de estabilidad, o pruebas de toxicidad.

- El resultado final de las pruebas fisiológicas, biológicas o microbiológicas; de las pruebas toxicológicas y farmacológicas, y de las pruebas clínicas.
- El documento del Plan de Gestión de Riesgos (RMP, por sus siglas en inglés Risk Management Plan).
- El documento resumen de las características del producto o ficha técnica.
- Las muestras o maquetas del embalaje exterior y del acondicionamiento primario.
- El documento del prospecto.

Luego, esta solicitud debe someterse a un proceso de validación para asegurarse de que todos los elementos requeridos para la evaluación científica del documento se encuentren incluidos. En este procedimiento se realiza una validación técnica en el que se observa si la estructura de la petición cumple con las especificaciones de la Unión Europea. Por otro lado, hay una validación del contenido administrativo y regulatorio (59).

Una vez validada, se llevaría a cabo el proceso de evaluación de la petición. El procedimiento estándar de evaluación de una solicitud de autorización de comercialización dura 210 días, además de los días en los que el procedimiento se detiene para que el peticionario aporte respuestas a las preguntas que realiza el CHMP cuando es necesario (58-60).

Tras el inicio del mismo, en el día 80, ya que no puede ser inferior a 80 días la duración del análisis de los datos científicos (58), los ponentes del CHMP envían el Informe de Evaluación a los miembros del CHMP y la EMA. Este también va a ser enviado por la EMA al solicitante dejando claro que no supone ningún posicionamiento del CHMP aún. Tras ello, los ponentes, miembros del PRAC y del CHMP y la EMA van a enviar comentarios incluyendo la realización de revisión por pares. El día 115 se va a enviar un borrador de la lista de preguntas que necesitan ser clarificadas por el peticionario a los miembros del CHMP y la EMA elaborada por los ponentes. Esta será adoptada por el CHMP y enviada por la EMA al solicitante para que envíe respuestas a las mismas. Para que pueda elaborarla se realiza una pausa del proceso, denominado “clock stop”. Una vez se hayan recibido, se evaluarán las respuestas del peticionario y, el día 157, tanto los ponentes del CHMP como el del PRAC elaborarán el Informe de Evaluación Conjunto que será recibido por los miembros del CHMP, PRAC y EMA. Esta última enviará de nuevo el Informe al solicitante con fines informativos. El día 170 es la fecha límite para el envío de comentarios por parte de los miembros de los comités y agencias previamente mencionados, que serán integrados en una lista de cuestiones pendientes o sin resolver. El CHMP discutirá y decidirá la necesidad de adoptar dicha lista y de solicitar a la farmacéutica una explicación oral de estas cuestiones. Esto va a conllevar otro “clock stop” con una duración adecuada para que pueda preparar la clarificación oral. Tras ello, los ponentes evaluarán de nuevo las respuestas en otro Informe de Evaluación Conjunta que será actualizado con comentarios de los comités involucrados. Finalmente, el día 210, se adoptará la Opinión del CHMP, así como el Informe de Evaluación del CHMP (59).

Con respecto a los aspectos de Farmacovigilancia, aunque se explicarán en el punto siguiente de los resultados, cabe mencionar que el PRAC, apoyado por el COVID-ETF para las vacunas contra la COVID-19, evalúa de la misma manera el RMP, enfocándose en los aspectos prospectivos, es decir en el plan de Farmacovigilancia y en las medidas de minimización de riesgos propuestos y expuestos en el dossier de la solicitud de autorización de comercialización (59).

Este proceso se resume en la Figura 3:

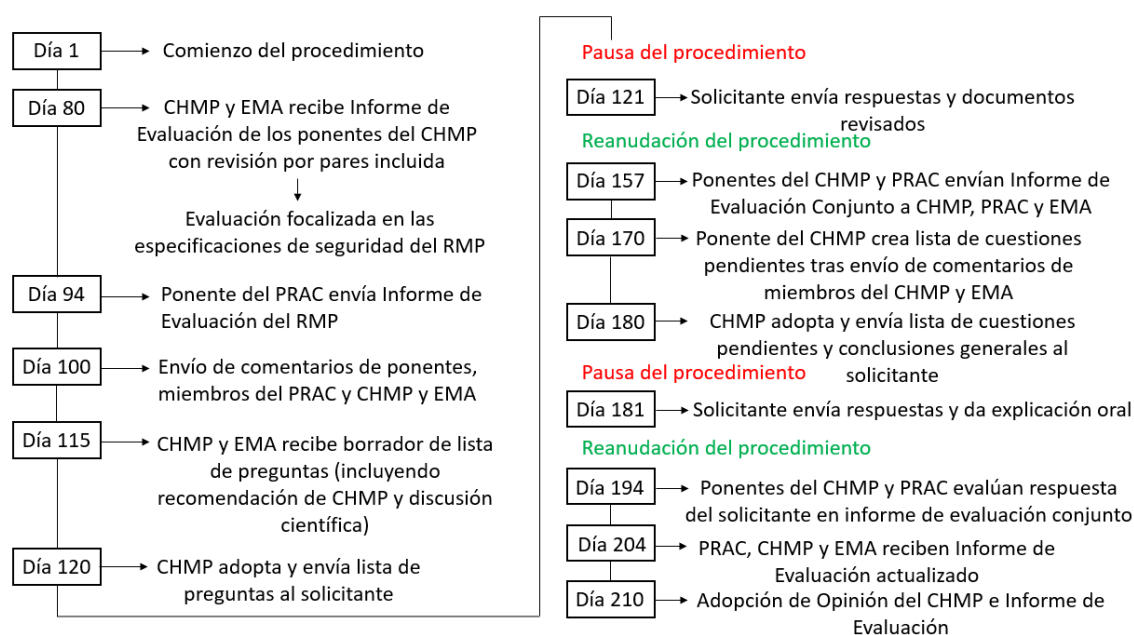


Figura 3. Procedimiento de evaluación de solicitud de autorización de comercialización. Elaboración propia a partir de EMA (59).

Una vez el CHMP ha adoptado una opinión, ya sea favorable o desfavorable, la EMA la informará al peticionario en un plazo de 15 días. El proceso siguiente consiste en la preparación de la documentación para la Decisión de la Comisión Europea (59).

El procedimiento explicado anteriormente corresponde a una autorización de comercialización estándar que precisa que todos los estudios de calidad, no clínicos y clínicos estén finalizados y los datos de los mismos sean completos (58-60). Sin embargo, según el Reglamento 507/2006 de la Comisión Europea, se pueden conceder autorizaciones de comercialización de productos medicinales cuyos datos de estudios sean menos completos y las cuales van a estar ligadas a una serie de obligaciones específicas. A este tipo de procedimiento se denomina autorización condicional de comercialización (61).

Este se va a conceder a los medicamentos que se encuentren en una de las siguientes categorías (61):

- Productos medicinales cuyo fin sea el tratamiento o la prevención de enfermedades gravemente incapacitantes o potencialmente mortales.

- Productos medicinales cuyo fin sea el tratamiento o la prevención en situaciones de emergencia por amenazas para la salud pública reconocidas por la OMS o la Comunidad Europea.
- Productos medicinales declarados huérfanos.

La solicitud de este tipo de autorización se lleva a cabo por el propio peticionario 6-7 meses antes de la presentación del dossier de la misma manera que se lleva a cabo el procedimiento estándar (59,61). Sin embargo, también puede ser propuesta por el propio CHMP (62).

Aunque se explique que se permite la exposición de datos incompletos, estos se refieren solamente a la parte clínica del expediente. Solo en aquellos casos en los que el medicamento sea destinado a responder a una situación de amenaza para la salud pública se aceptará que los datos preclínicos o farmacéuticos sean también menos completos. Además, debe cumplir una serie de requisitos que son (61):

- El balance beneficio-riesgo debe ser positivo. Para demostrar esto en la mayoría de los casos se utilizan los resultados obtenidos de los ensayos clínicos, observando la eficacia y la seguridad del medicamento. Por ello, la evidencia debe ser lo suficientemente robusta como para demostrarlo (62).
- Existe la probabilidad de que el solicitante termine de proveer todos los resultados de los ensayos clínicos, y preclínicos en el caso explicado anteriormente.
- El medicamento va a satisfacer necesidades médicas que no están cubiertas en ese momento. De esta manera, la autorización de este nuevo medicamento constituiría un avance sustancial en el tratamiento o la prevención de dicho problema.
- Las ventajas para la salud pública que supone la disponibilidad inmediata del medicamento superan al riesgo inherente de que todavía se necesiten más datos. De esta manera, el peticionario deberá dar una justificación en la que explique cuáles son los beneficios de esa disponibilidad inmediata, cuáles son los riesgos de que aún no estén completos los datos clínicos y como este beneficio supera a los riesgos (62).

Una vez concedida esa autorización, la farmacéutica tiene una serie de obligaciones específicas como son completar los estudios en curso o realizar nuevos para confirmar que la relación beneficio-riesgo continúa siendo positiva y deberán llevar a cabo medidas de farmacovigilancia como son la entrega de informes periódicos de seguridad cada 6 meses tras la concesión. Además, tanto en la ficha técnica como en el prospecto se deberá mencionar que el medicamento ha sido aprobado bajo una autorización condicional de comercialización (61,62).

A continuación, se explicarán los motivos por los cuales cada una de las vacunas comercializadas para la prevención del SARS-CoV-2 han sido mediante una autorización condicional:

- Cominarty (44):

El balance beneficio-riesgo positivo se demostró con el estudio fundamental. Este es un estudio en fase 3, a cuyo grupo control se administraba placebo, aleatorizado en el que se investiga la seguridad, tolerancia, inmunogenicidad y eficacia de su vacuna en individuos sanos. Hasta la fecha de autorización, Cominarty demostró una eficacia del 95%, sin que se detectaran efectos secundarios graves, observando que podía prevenir las formas leves y severas de COVID-19. De esta manera, el balance era positivo en individuos mayores de 16 años.

Con relación a la probabilidad de finalización de los estudios en curso, el peticionario explicó que continuaría con el estudio central, realizando un seguimiento de todos los participantes hasta 24 meses tras la vacunación independientemente de que las personas a las que se hubiera administrado placebo luego fueran vacunadas.

Esta vacuna fue la primera a la que le fue concedida la autorización, por lo que no había ningún tratamiento contra la COVID-19, respondiendo, por tanto a una necesidad médica no cubierta.

En cuanto a las obligaciones específicas impuestas cabe recalcar la continuación de estudios preclínicos como es la descripción del principio activo y el producto final, así como la presentación del Informe del Estudio Clínico final del estudio central.

- COVID-19 Vaccine Moderna (42):

La concesión en este caso de una autorización condicional de comercialización se debe al cumplimiento de los requisitos para este procedimiento, como es la demostración del balance beneficio-riesgo positivo con su estudio fundamental de fase 3, aleatorizado, con una muestra con individuos mayores de 18 años y a cuyo grupo control fue administrado un placebo. Este trataba de evaluar la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de la vacuna, obteniendo unos resultados hasta la fecha del 94,5% de eficacia en la prevención de la COVID-19, del 100% de eficacia en la prevención de formas severas de dicha enfermedad y de ausencia de efectos secundarios graves, demostrando que la vacuna previene las formas leves y severas de la COVID-19.

También existe la intencionalidad de continuar el estudio central, con un seguimiento de los participantes hasta los 24 meses tras la administración de la segunda dosis.

En este caso, con respecto a la necesidad médica no cubierta, ya estaba comercializándose la vacuna Cominarty, sin embargo, el CHMP argumentó que sigue existiendo dicha necesidad y la concesión de esta autorización supondrá una mayor disponibilidad de productos medicinales que prevengan la COVID-19.

En esta vacuna tampoco están completos los datos con respecto a la descripción del producto, comparación, validación del proceso y estabilidad. Sin embargo, la calidad del producto se considera que es lo suficiente segura. Aun así, una de las obligaciones específicas sujetas a la autorización condicional es la provisión de más datos sobre estas

cuestiones. También se deberá presentar el Informe del Estudio Clínico final del estudio central.

- COVID-19 Vaccine AstraZeneca (43):

Con respecto a la relación beneficio-riesgo, demostró que es positiva al obtener una eficacia media del 59,5% en cuanto a la prevención de la COVID-19 tras la administración de dos dosis en un intervalo entre ambas de 4-12 semanas que proponen los datos extraídos de dos ensayos clínicos aleatorizados en población mayor de 18 años y a la ausencia de efectos secundarios graves.

Como en los casos anteriores, continuará el desarrollo de los estudios centrales de fase 3 durante 1 año para obtener datos a largo plazo y así confirmar la eficacia y seguridad de su vacuna.

En cuanto al requisito de que haya una enfermedad que no tenga un producto medicinal para tratarla o prevenirla, existen ya comercializadas en el momento de la autorización la COVID-19 Vaccine Moderna y Cominarty. Sin embargo, consideran los reguladores que aún hay una necesidad urgente de dar más opciones para la prevención de la COVID-19.

En este medicamento, como en los anteriores, los datos relacionados con la calidad del producto se consideran incompletos. De esta manera, entre las obligaciones específicas impuestas se encuentra la provisión de información relacionada con la estabilidad del principio activo y producto final, entre otros. También se le pide presentar los datos finales de todos los estudios que actualmente están en marcha.

- COVID-19 Vaccine Janssen (45):

El balance beneficio-riesgo en esta vacuna se consideró positivo en relación con la inmunización activa para prevenir la COVID-19 en mayores de 18 años a partir de los datos del estudio central de fase 3 que evaluaba la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de la vacuna tras una única dosis en adultos sanos (estudio ESEMBLE 1). La eficacia fue de un 66,9% a los 14 días de administración con una eficacia del 76,7% en la prevención de casos graves y críticos de COVID-19 a los 14 días de la administración, que se mantenía a los 28 días hasta el 85,4%. Además, se observa la ausencia de muertes en el grupo vacunado frente a las 5 muertes en el grupo control. No se registraron tampoco acontecimientos adversos graves y la seguridad de la vacuna se considera aceptable.

Como en los casos anteriores, la evaluación de los pacientes incluidos en el estudio continuará 2 años para obtener datos a largo plazo de la eficacia y la seguridad de la COVID-19 Vaccine Janssen.

Con relación al requisito de la necesidad médica no cubierta, ya existen 3 vacunas comercializadas en ese momento. Sin embargo, sigue existiendo una alta transmisión de

SARS-CoV-2 y se considera que la posibilidad de una vacuna de una sola dosis, fácil de almacenar y transportar puede mejorar la respuesta y control de la pandemia.

Por último, como obligaciones específicas, el solicitante deberá proporcionar datos sobre comparación y validación para confirmar la consistencia del proceso de fabricación del producto final y deberá presentar el Informe del Estudio Clínico final del estudio central en curso.

Este tipo de autorización de comercialización, aplicada a las cuatro vacunas disponibles, permite la presentación del dossier de manera más temprana que el procedimiento estándar lo que en una situación de emergencia por una amenaza para la salud pública emergente es una ventaja. Sin embargo, el proceso de evaluación de la solicitud y finalmente adopción de una opinión por parte del CHMP es el mismo que para el estándar (59).

Por este motivo, una de las herramientas y medidas que la EMA lleva a cabo para una evaluación más rápida y de esta manera poder tomar una decisión de forma precoz es el denominado “rolling review”. Este es un procedimiento que se usa en situaciones de emergencia que permite evaluar de manera continuada todos los datos que vayan generando los estudios del producto medicinal en cuestión. Esto hace que se pueda completar la revisión de la solicitud de autorización de comercialización mucho antes asegurándose de que se ha obtenido una evidencia científica robusta (39).

Para ello, el peticionario deberá solicitar la asignación de los ponentes para llevar a cabo este “rolling review”. Esta petición será revisada y acordada por la COVID-ETF que estará involucrado también en las reuniones de discusión de la evaluación de los datos. Sin embargo, la evaluación de los datos obtenidos por el “rolling review” la realizará los ponentes y la opinión final será adoptada por el CHMP (39).

En este, en cada “rolling review” la farmacéutica proporciona datos sobre los estudios del medicamento llevados a cabo de manera periódica junto con un formulario con respuestas a una lista de cuestiones pendientes que se generan a partir de la evaluación del paquete de datos proporcionados previamente. Una vez presentado, se lleva a cabo la revisión y evaluación de todos los datos que puede durar 2 semanas (39).

Cuando el CHMP considera que existen unos datos lo suficientemente completos para llevar a cabo una solicitud de autorización de comercialización se comunicará al peticionario, que la presentará. Tras la validación de la misma, como se explicó en el procedimiento estándar se llevará a cabo el procedimiento, el cual, al haber sido todos los datos ya revisados y evaluados tendrá una duración más reducida (39). Además, la unión de esta medida de emergencia junto con la solicitud de autorización condicional permite un acortamiento aún mayor de los plazos, procurando la disponibilidad de un medicamento eficaz y seguro para la población en un tiempo ínfimo comparado con el procedimiento convencional.

Esta notable reducción del tiempo del procedimiento se puede observar en las vacunas autorizadas actualmente:

- Cominarty (44):

La documentación para el primer “rolling review” se presentó el día 5 de octubre de 2020 y el procedimiento de revisión de datos se llevó a cabo el siguiente día. El día 22 del mismo mes ya se había redactado el primer Informe de Evaluación. Posteriormente, el 6 de noviembre se presentó más datos para llevar a cabo el segundo “rolling review” que fue evaluado al día siguiente. La elaboración del Informe de Evaluación de ese “rolling review” terminó 13 días después. Tras este, el CHMP consideró que había información suficiente para comenzar con el procedimiento de autorización que comenzó el día 1 de diciembre de 2020 y finalizó el 21 de diciembre del mismo año. Esto quiere decir que el procedimiento se ha reducido de los 210 días estandarizados a tan solo 21 gracias a las medidas de evaluación propuestas para esta situación de emergencia.

- COVID-19 Vaccine Moderna (42):

En este caso solo se llevó a cabo un “rolling review”, presentando la documentación el día 15 de noviembre y elaborándose el primer Informe de Evaluación el 2 de diciembre. Además, mientras se llevaba a cabo la evaluación de los datos, se presentó también la solicitud de autorización de comercialización el 30 de noviembre. El procedimiento finalizó el 6 de enero con una opinión favorable a la comercialización condicional por parte del CHMP. De esta manera se redujo el procedimiento de los 210 días a 37 días.

- COVID-19 Vaccine AstraZeneca (43):

Se llevaron a cabo 3 “rolling review” hasta que el CHMP considerara que podía presentarse una solicitud de autorización de comercialización, lo que se hizo el día 11 de enero de 2021. Tras ello, el procedimiento se redujo a tan solo 18 días aun llevándose a cabo una pausa del proceso para que el solicitante pudiera preparar una explicación oral de las cuestiones pendientes, como se explicó en el apartado del procedimiento estándar de evaluación de la solicitud de autorización de comercialización.

- COVID-19 Vaccine Janssen (45):

El laboratorio presentó los datos para el primer “rolling review” el día 27 de noviembre y el segundo el 22 de enero. Tras la revisión y elaboración de los Informes de Evaluación de ambos, Janssen-Cilag presentó la solicitud de autorización condicional de comercialización el 15 de febrero obteniendo una opinión favorable a la comercialización por el CHMP el 11 de marzo, tan solo tras 24 días de procedimiento.

Sin embargo, en los casos en los que el solicitante no quiera usar el “rolling review” o en aquellos en los que no sea aceptado, se puede solicitar una evaluación acelerada. Esto significa que se reduce el tiempo máximo de evaluación de la solicitud de autorización hasta 150 días. No obstante, el comienzo de la revisión del dossier y todos los datos no sería posible hasta la validación del mismo, como en el procedimiento estándar (39).

Ninguna de las vacunas actualmente comercializadas ha utilizado esta medida de evaluación (42-45).

Otro punto importante es la publicación por parte de la EMA de las consideraciones que se deben tener en cuenta para la aprobación de las vacunas contra el SARS-CoV-2 (EMA considerations on COVID-19 vaccine approval de 16 de noviembre de 2020 (63)).

Este documento organiza, resume y describe todos los requisitos que deben tener los ensayos clínicos para poder proporcionar una evidencia científica robusta que posibilite la evaluación del balance beneficio-riesgo de estos productos medicinales (63).

Con respecto a la eficacia clínica, se pide que se haya diseñado al menos un ensayo clínico a gran escala de fase 3. Además, en la muestra se debería incluir personas con comorbilidades preexistentes y participantes mayores de 65 años, debido al mayor riesgo de desarrollar una forma grave de COVID-19 en este grupo de población (63).

El criterio de valoración principal de la eficacia de las vacunas contra la COVID-19 va a ser el diagnóstico positivo o negativo de dicha enfermedad mediante pruebas de laboratorio. De esta manera, el primer análisis debe restringirse a solo aquellos participantes que sean seronegativos al SARS-CoV-2 al inicio del estudio ya que de esta manera se demostraría la protección de individuos que no han sido expuestos a dicho virus (63).

Además, la eficacia estimada de la vacuna debe ser al menos del 50%, con un límite inferior de un intervalo de confianza del 95% por encima del 20-30%. Esto mostraría que la vacuna realmente tendría su utilidad como respuesta a la pandemia (63).

Un segundo análisis de la eficacia debería estimar la protección de la vacuna frente a una COVID-19 sintomática independientemente de la seronegatividad o seropositividad de los participantes. Además, es recomendable evaluar la eficacia de la vacuna contra la severidad de la enfermedad, usando para definir la severidad de la COVID-19 criterios estandarizados por algún organismo sanitario como la OMS (63).

Con respecto a la seguridad clínica, el requisito más importante a tener en cuenta para la concesión de una autorización es la revisión de todos los datos de seguridad y tolerancia de al menos 6 semanas después de la vacunación. Esto es así ya que la mayoría de reacciones adversas a vacunas se dan dentro del periodo de 4-6 semanas tras su administración (63).

Con respecto al seguimiento tras la aprobación de la vacuna del ensayo clínico, la EMA recomienda la continuación de los estudios y sus participantes al menos durante un año para asegurar unos datos de eficacia y seguridad del medicamento más completos. De esta manera, se observaría la aparición de efectos adversos tardíos y se podrá evaluar si cabría la posibilidad de que existiera una disminución de la protección que ofrece la vacuna (63).

4. Medidas adoptadas para la vigilancia y evaluación del balance beneficio-riesgo de las vacunas contra el SARS-CoV-2 tras la autorización de comercialización.

El Reglamento 726/2004 determina la necesidad de adoptar medidas para el control y la vigilancia intensiva de la aparición de reacciones adversas que puedan producir los medicamentos autorizados y así poder reevaluar de manera continua el balance beneficio-riesgo del mismo, pudiendo garantizar una rápida retirada del mercado de cualquier producto medicinal que presentara un balance negativo; es decir, que los riesgos de comercializar dicho producto superaran a los beneficios. Por tanto, se deben establecer mecanismos y medidas de farmacovigilancia eficaces (58).

Según la Directiva 2010/84/UE, tanto los estados miembros como el titular de una autorización de comercialización deben disponer de un sistema de farmacovigilancia para recoger información sobre los riesgos del medicamento comercializado para la salud. Esta información se referirá a las reacciones adversas que provoque este producto. Así, mediante este sistema de farmacovigilancia, se evaluará toda la información disponible y, a partir de ella, se valorará la adopción de medidas para minimizar y prevenir riesgos (64).

Una vez identificadas y recogidas las sospechas de reacciones adversas, el titular de la autorización deberá registrarlas en la base de datos denominada Eudravigilance (64). El registro de todas las sospechas de reacciones adversas en esta base de datos permite (59):

- El intercambio de información en materia de seguridad de un medicamento entre la EMA, las autoridades nacionales competentes y el titular de la autorización de comercialización.
- La detección precoz de las señales sobre riesgos nuevos, modificación de riesgos existentes o modificaciones del balance beneficio-riesgo.
- La monitorización y evaluación continua de cualquier riesgo potencial en materia de seguridad.

Esta comunicación de reacciones adversas deberá ser de máximo 15 días tras el conocimiento del caso si esa reacción adversa fuera grave, y de 90 días si fuera no grave (64).

Además, los estados miembros también deberán registrar todas las sospechas producidas en su territorio que hayan sido puestas en conocimiento a través de profesionales sanitarios y pacientes. Para ello, tendrán que garantizar un portal web nacional sobre medicamentos que permita presentar las notificaciones de estas reacciones adversas. Los plazos de comunicación y registro son los mismos que para el titular (64). En España, esta notificación se registra en la base de datos FEDRA.

Otra de las medidas implementadas para evaluar los datos de farmacovigilancia y de este modo poder reevaluar el balance beneficio-riesgo son los informes periódicos actualizados en materia de seguridad (PSURs, por sus siglas en inglés “Periodic Safety Update Reports”). Estos informes serán presentados con la siguiente información (64):

- Un resumen de los datos sobre los beneficios y riesgos del medicamento incluyendo los resultados de los estudios realizados posteriores a la autorización.
- Una evaluación científica del balance beneficio-riesgo.
- Los datos del volumen de ventas y prescripciones del medicamento, así como una estimación del número de personas expuestas a él.

Una vez la EMA dispone del PSUR lo enviará a las autoridades nacionales competentes, y a los miembros del PRAC y del CHMP para una evaluación que, para los productos autorizados por el procedimiento centralizado explicado en el punto anterior, será llevado a cabo por un ponente nombrado del PRAC (64).

El ponente elaborará un Informe de Evaluación a los 60 días y lo enviará a la EMA que lo reenviará a su vez al titular de la autorización. A partir de ese entonces, el titular deberá presentar en 30 días sus observaciones sobre el Informe de Evaluación que, tras la recepción, el ponente actualizará dicho informe en el plazo de 15 días y lo remitirá al PRAC que lo adoptará y emitirá una recomendación. Tras la evaluación se considerará si es necesario llevar a cabo cualquier medida con respecto a la autorización de comercialización del medicamento que serán mantener, modificar, suspender o revocar dicha autorización (64).

Estos PSURs tienen que ser presentados con una frecuencia que será, una vez se haya comercializado, de 6 meses durante los dos primeros años posteriores a la comercialización inicial. Esta frecuencia cada vez es menor a medida que pasa el tiempo. Esto solo se lleva a cabo para aquellos medicamentos con una autorización de comercialización estándar (64). En los casos de las autorizaciones condicionales de autorización, esta frecuencia es de 6 meses tras la concesión, como se explicó anteriormente.

Sin embargo, como medida del Plan de Farmacovigilancia de la Red de Regulación de la Unión Europea para las vacunas contra el SARS-CoV-2, las farmacéuticas deben presentar además de estos PSURs, informes resumen en materia de seguridad mensuales que deben contener como mínimo (65,66):

- El número de casos de sospechas de efectos adversos nuevos y acumulados. Esta información deberá ser general y estratificada por grupos de edad y poblacionales.
- El número de casos nuevos y acumulados clasificados en términos de alto nivel (HLT, por sus siglas en inglés “High-Level Terms”) y en grupos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés “System Organ Class”). Estos dos son niveles de jerarquía de los conceptos de la terminología MeDRA.
- El número de casos por cada país de la UE.
- El número de casos de reacciones adversas de especial interés.
- El número de casos de reacciones adversas cuyo resultado fue el fallecimiento.
- Datos sobre la población expuesta a la vacuna estratificado por países y grupos de edad.
- Cambios sobre la información que se tiene sobre la seguridad de la vacuna durante el intervalo entre ambos informes.

- Evaluación y consideraciones sobre el balance beneficio-riesgo.

Todo este sistema de farmacovigilancia debe estar descrito en un archivo principal del sistema de farmacovigilancia. Una vez que la farmacéutica vaya a solicitar la autorización de comercialización, debe adjuntar un resumen del sistema de farmacovigilancia que va a llevar a cabo tras la autorización (59,64).

Otro de los documentos en materia de Farmacovigilancia y evaluación del balance beneficio-riesgo tras la autorización que se debe proporcionar en esta solicitud es el Plan de Gestión de Riesgos (RMP) que es el documento que describe el sistema de gestión de riesgos que va a llevar a cabo el solicitante para el producto medicinal. Este es un conjunto de actividades e intervenciones de farmacovigilancia dirigidas a determinar, describir, prevenir o reducir al mínimo los riesgos relativos a un medicamento (64,67).

La EMA elaboró como respuesta a la pandemia y a las vacunas que se fueran a comercializar con este fin una guía de recomendaciones sobre los requisitos que debían tener los RMP de estas (66). Estos requisitos entran dentro del Plan de Farmacovigilancia de la Red Reguladora de la Unión Europea para las vacunas contra la COVID-19 (65).

Por este motivo, a continuación se describe el RMP que se debe elaborar para su presentación junto con las modificaciones y recomendaciones requeridas para las autorizaciones de comercialización de las vacunas contra el SARS-CoV-2.

Este consiste en 7 partes que son (65-67):

- Resumen del producto.

Incluye toda la información administrativa de la sustancia activa.

- Especificaciones de seguridad.

Incluye toda la información referida al perfil de seguridad del medicamento centrándose en aquellos aspectos que necesitan llevar a cabo actividades de gestión de riesgos. De esta manera debe incluir un resumen de los riesgos potenciales e identificados importantes del producto, y la información ausente entendida como la falta de conocimiento en materia de seguridad del producto para el uso en poblaciones o situaciones específicas. También debe haber información sobre los grupos poblacionales potencialmente en riesgo y cualquier asunto de seguridad sin resolver que requiera investigaciones adicionales tras la autorización. Así, esta parte se divide en otros 8 módulos:

- Epidemiología de la indicación del medicamento y población diana.

La incidencia, prevalencia, pronóstico, factores de riesgo y las alternativas de tratamiento de la enfermedad que pretende tratar o prevenir dicho producto se debe añadir.

En el caso de estas vacunas, al ser una enfermedad con una epidemiología tan cambiante, se debe explicar los datos actualizados a la fecha de presentación incluyendo las incertidumbres existentes.

- Datos de seguridad preclínica.

Debe resumir los hallazgos en la parte no clínica como serán aspectos de toxicidad y seguridad farmacológica. Un aspecto importante en este módulo es que en los casos en los que el producto vaya a ser indicado para mujeres en edad fértil se debe incluir datos sobre toxicidad reproductiva. Si se consideran que existen datos preclínicos de seguridad que determinen que hay un riesgo potencial importante para la población diana se debe incluir como una preocupación de seguridad. También se debe discutir en este si se requieren estudios preclínicos adicionales y propuestos como parte del plan de farmacovigilancia.

- Datos de exposición al medicamento en los ensayos clínicos.

Esto se describe para valorar las limitaciones de los datos de seguridad del producto ya que una de ellas es la reducida cantidad de personas que son expuestas al mismo en los estudios de pre-autorización comparado con la población que va a ser expuesta tras su comercialización. Los datos deben estratificarse en función de la edad, el género, la dosis y la indicación. También es conveniente indicar el tiempo de exposición al producto.

- Población no estudiada en los ensayos clínicos.

Aquí se deben describir a los grupos poblacionales que no han sido estudiados y la información disponible es insuficiente para demostrar que puede o no constituir una preocupación de seguridad. Además, si estos grupos poblacionales no estudiados están asociados con resultados perjudicables, este resultado se debe incluir como un riesgo potencial importante.

- Experiencia post-autorización.

Aquí se añade toda la información disponible relacionada con el plan de gestión de riesgos de post-autorización cuando este medicamento u otro con el mismo principio activo ya está siendo comercializado.

Es importante explicar que se debe entregar esta información para las vacunas contra la COVID-19 en el momento en el que haya existido una aprobación en otros países ajenos a la UE.

- Requisitos adicionales que pudiera solicitar la Unión Europea.
- Riesgos potenciales e identificados.

Se debe discutir en este módulo todas las preocupaciones de seguridad identificados indicando los riesgos que se van a incluir en la lista de preocupaciones de seguridad resumiendo su severidad, frecuencia e impacto en el balance beneficio-riesgo, y explicando los motivos por los que el resto de riesgos no son incluidos como preocupaciones de seguridad. Además, para aquellos riesgos potenciales e identificados importantes se debe dar los siguientes datos:

- Nombre del riesgo.
- Fuentes de las que se extrae dicha evidencia.
- Descripción del riesgo en términos de frecuencia, severidad, reversibilidad, pronóstico a largo plazo e impacto en la calidad de vida.
- Factores y grupos de riesgo.
- Impacto en la salud pública.
- Impacto en el balance beneficio-riesgo.

También se debe detallar la información ausente en los datos de los estudios de pre-autorización, dando explicaciones sobre como existe evidencia de que el perfil de seguridad se espera que sea diferente en esos subgrupos que en la población diana general, y la descripción de la población que necesita una investigación adicional.

Con respecto a las vacunas contra el SARS-CoV-2 se sabe que los datos referidos a los riesgos potenciales e identificados no van a ser del todo completos hasta que no se obtengan los resultados finales de los ensayos clínicos principales. De esta manera, los solicitantes deben considerar la formulación de la vacuna; el metabolismo y degradación del principio activo; la presencia de adyuvante, y cualquier riesgo potencial importante específica de la vacunación en la generación de preocupaciones de seguridad. También se va a considerar aceptable que los estudios no muestren ningún riesgo identificado importante ya que se espera que no ocurra en un medicamento utilizado como prevención de una enfermedad. Con relación a los riesgos potenciales importantes, la lista elaborada debe justificar la presencia de estos en base a una evidencia derivada de ensayos clínicos o preclínicos, o de la experiencia con otras vacunas autorizadas para prevenir la COVID-19.

En cuanto a los grupos poblacionales que no se incluyen en los ensayos clínicos, la EMA considera como información ausente a la seguridad en mujeres embarazadas, adultos mayores, pacientes con comorbilidad grave, población pediátrica y la interacción con otras vacunas.

También, como preocupaciones de seguridad se debe añadir la reactogenicidad de la vacuna discutiendo las diferencias entre subgrupos y entre dosis, y si los ensayos clínicos demuestran un mayor perfil de reactogenicidad en el grupo vacunado se debe incluir la discusión sobre el impacto de este en el perfil de seguridad y la necesidad de medidas de minimización de riesgos.

- Resumen de las preocupaciones de seguridad.
- Plan de farmacovigilancia.

En esta sección se debe explicar los planes que se van a llevar a cabo para investigar si los riesgos potenciales se confirman como riesgos identificados o se refutan, para describir de manera más exhaustiva las preocupaciones de seguridad, para investigar aquellas poblaciones que no han sido estudiadas y lo requieren, y para medir la efectividad de las medidas de minimización de riesgos. Es decir, que no se van a incluir

aquí acciones para reducir o prevenir riesgos. Este plan se debe centrar en las preocupaciones de seguridad discutidos en la sección anterior.

Las actividades de farmacovigilancia se van a dividir en actividades rutinarias y adicionales. Las rutinarias se refieren a las actividades mínimas que se deben llevar a cabo en cualquier autorización de comercialización, como es la detección y gestión de señales y la recogida de datos de informes de reacciones adversas. Una forma de recoger reacciones adversas de interés es mediante cuestionarios específicos que recogerán de forma estructurada la información requerida sobre la reacción adversa.

Las actividades adicionales que el solicitante puede llevar a cabo son estudios preclínicos, ensayos clínicos o estudios observacionales. Los estudios del plan de farmacovigilancia tienen como objetivos identificar y describir riesgos, obtener más datos sobre aquellas poblaciones y situaciones en las que hay información ausente y evaluar la efectividad de las medidas de minimización de riesgos. Todos ellos deben referirse sin embargo solo a las preocupaciones de seguridad. Entre estos estudios se hayan los estudios de seguridad post-autorización (PASS, por sus siglas en inglés Post-Authorisation Safety Study). Aunque se denominen actividades adicionales estas pueden ser impuestas por la EMA o las autoridades nacionales competentes.

En cuanto a las recomendaciones para las vacunas contra el SARS-CoV-2, se debe reflejar en esta parte del RMP como se va a gestionar la detección de señales debido a que la campaña de vacunación masiva va a generar una gran número de efectos adversos. De esta manera, los recursos utilizados para llevar a cabo la detección de señales deben estar especificados en el documento, usando el peticionario cualquier medio disponible para ese fin como son su propia base de datos, Eudravigilance, bases de datos públicas y privadas, o la revisión de literatura. No se va a considerar apropiado la utilización de un solo recurso para la detección de señales. Otra actividad rutinaria de farmacovigilancia en estos casos debería incluir la rastreabilidad mediante el registro del lote del medicamento que se va a usar para vacunar a una persona. Para facilitar esto se debería implementar un código de barras o QR.

Por otro lado, como actividades adicionales se debería continuar con los ensayos clínicos en curso en materia de vigilancia de la seguridad a largo plazo. También se deben llevar a cabo PASS observacionales que incluyan al menos una cohorte europea y no dependa solamente de las bases de datos no europeas. Además, el diseño de este estudio debería permitir la recogida de datos de seguridad de manera casi inmediata tras la aprobación de la vacuna, el análisis rápido de los datos obtenidos y la proporción del mismo a la EMA de manera veloz.

- Plan para llevar a cabo estudios de eficacia post-autorización.

Se incluyen aquí la lista de estudios de eficacia que se realizarían impuestos como condiciones de la autorización de comercialización o como obligaciones específicas en las autorizaciones condicionales de comercialización.

- Plan de minimización de riesgos.

En esta parte, se deben detallar todas las medidas que se van a llevar a cabo para reducir los riesgos de las preocupaciones de seguridad. Aquí también existen actividades de minimización de riesgos rutinarias y adicionales. Las rutinarias se refieren a aquellas que deben llevar a cabo cualquier producto medicinal y son, entre otras:

- Relacionadas con la ficha técnica y el prospecto.

En ambos se pueden proporcionar tanto mensajes rutinarios de comunicación de riesgos que informan a pacientes y profesionales sanitarios sobre las reacciones adversas del producto medicinal, como recomendaciones sobre medidas clínicas específicas a realizar para tratar el riesgo. Entre estas recomendaciones se encuentran monitorizar signos y síntomas específicos o parámetros analíticos durante el tratamiento; recomendar la contracepción; prohibir el uso de otros medicamentos en concomitancia, o tratar o prevenir factores de riesgo del efecto adverso.

Por otro lado, cuando se requieran medidas adicionales se propondrán. Sin embargo, solo se llevarán a cabo cuando sean esenciales para la seguridad y efectividad del medicamento y deberán estar adecuadamente justificadas.

Para las vacunas contra la COVID-19 se recomienda al peticionario como medida de minimización de riesgos la transmisión de información del producto públicamente.

- Resumen del Plan de Gestión de Riesgos.

Este deberá incluir información sobre el medicamento y su indicación, un resumen sobre la información ausente y las preocupaciones de seguridad, las medidas rutinarias y adicionales de minimización de riesgos, y las actividades adicionales de farmacovigilancia.

- Anexos del RMP.

Además de estas modificaciones en el RMP para las vacunas contra el SARS-CoV-2, el Plan de Farmacovigilancia de la Red Reguladora de la Unión Europea para estos medicamentos posibilitó la contratación de una serie de investigadores y proyectos para apoyar la investigación de la seguridad y efectividad de las vacunas contra la COVID-19 (65).

Entre estos destacan el proyecto ACCESS que se encarga de llevar a cabo estudios para monitorizar la seguridad, efectividad y cobertura de estas vacunas en colaboración con el Grupo de Asesoramiento de la EMA compuesto por miembros del ECDE, PRAC y CHMP (65).

El proyecto CONSIGN se encarga de la recogida de datos sobre el impacto de la COVID-19 en mujeres embarazadas con el objetivo de poder tener información para tomar una decisión sobre la indicación de las vacunas en esta población (65).

Por otro lado, se necesita un rápido intercambio de información para la evaluación de señales por parte del PRAC y la toma de decisiones rápida con respecto a los aspectos de seguridad. De esta manera, se establece la Herramienta de Seguimiento de Problemas

de Farmacovigilancia europea (EPITT) para comunicar aquellas señales que requieran una evaluación por el comité. También para el intercambio de información sobre el resto de preocupaciones de seguridad se dispone de los sistemas Alerta Rápida (RA) y el Sistema de Información No Urgente (NUI) (65).

Por último, si en algún caso estas actividades descritas revelaran que el balance beneficio-riesgo es negativo o existieran problemas de seguridad existe un procedimiento de urgencia de la UE para poder llevar a cabo actuaciones urgentes. En esta situación, un estado miembro o la Comisión Europea puede iniciar el procedimiento e informar a los demás estados miembro, la EMA y a la Comisión Europea en los siguientes casos (64):

- Si considera suspender o revocar una autorización de comercialización.
- Si considera prohibir el suministro de un medicamento.
- Si considera denegar la renovación de una autorización de comercialización.
- Si el titular informa de que va a interrumpir la comercialización o retirar la autorización de ese medicamento o prevé hacerlo por motivos de seguridad.
- Si considera necesarias una nueva contradicción, reducción de la dosis recomendada o restricción de las indicaciones.

Una vez enviada la información sobre el inicio del procedimiento y toda la información científica y la evaluación que haya llevado a cabo a la EMA, esta verificará si el problema de seguridad ocurre solo en este medicamento o si es común a los medicamentos de la misma categoría terapéutica. Una vez verificado iniciará el procedimiento de evaluación del riesgo (64).

En esta evaluación, el PRAC convocará un ponente para estudiar las cuestiones planteadas en colaboración con un ponente del CHMP. En los 60 días siguientes, el PRAC hará una recomendación exponiendo los motivos en los que se basa y que incluirá alguna de las siguientes conclusiones (64):

- No se requiere otra evaluación o medida a nivel de la UE.
- El titular deberá llevar a cabo una evaluación de los datos de seguridad del medicamento con seguimiento de los resultados de dicha evaluación.
- El titular deberá realizar un estudio de seguridad post-autorización con seguimiento de los resultados.
- Tanto los estados miembros como el titular deberán aplicar medidas de minimización de riesgos.
- La autorización deberá modificarse, suspenderse, revocarse o no renovarse.

Esta recomendación del PRAC se envía al CHMP y en 30 días debe revisarla y adoptar un dictamen sobre el mantenimiento, modificación, suspensión, revocación o rechazo de la renovación de la autorización de comercialización de dicho medicamento. Tras ello, la Comisión Europea adoptará una decisión sobre las medidas que deben tomar los estados miembros y sobre la modificación, suspensión, revocación o rechazo de la renovación de la autorización (64).

En casos de urgencia, estos procedimientos pueden reducirse. Además, cuando sea necesaria una acción urgente para proteger la salud pública, mientras se lleva a cabo el procedimiento y hasta que se adopte una decisión definitiva, un estado miembro podrá suspender la autorización de comercialización y prohibir su utilización en el territorio, informando a la EMA, la Comisión Europea y los demás estados miembro los motivos de dicha medida. En adición, la Comisión Europea también podrá solicitar a los demás estados miembro que tomen medidas temporales de inmediato (64).

De esta manera se asegura que cualquier riesgo potencial no observable durante la evaluación de la autorización de comercialización y que aparezca una vez comercializado pueda ser abordado de una manera efectiva preservando la seguridad de la salud pública.

Todo esto permite que la monitorización de la seguridad y la evaluación del balance beneficio-riesgo sea continua y efectiva y el medicamento sea seguro.

DISCUSIÓN

En esta revisión narrativa se ha realizado una búsqueda bibliográfica de los documentos normativos y reguladores de la EMA frente a la pandemia por COVID-19.

La EMA activó el nivel 4 del plan contra las amenazas para la salud emergentes en el que se activó además el BCP, permitiendo la priorización de todos los procedimientos reguladores que tuvieran que ver con los medicamentos para la COVID-19, y creó la COVID-ETF para apoyar a los comités que participaran en la regulación de las vacunas contra el SARS-CoV-2.

Esta respuesta también permitió facilitar y acelerar el desarrollo de las vacunas contra el SARS-CoV-2 mediante el asesoramiento científico rápido que reduce el procedimiento de los 40-70 días originales a tan solo 20 y además el grupo que proporciona el asesoramiento incluye a la COVID-ETF haciendo que sea más completo y especializado. A esto se debe añadir que se permite la exención de tasas para estas vacunas. Dentro de la misma línea, el procedimiento de acuerdo del PIP se reduce también de los 60-120 días estandarizados a un mínimo de 20 días, siendo además posible que se pueda conceder un aplazamiento del comienzo o finalización de las medidas propuestas en el PIP. Se observa entonces que todo ello permitirá una aceleración en el desarrollo de las vacunas contra el SARS-CoV-2 para poder solicitar de manera precoz una autorización de comercialización y de esta manera poder estar disponibles para la prevención de la COVID-19.

La evaluación y la autorización de comercialización de las vacunas contra este coronavirus también se acelera mediante la puesta en marcha de los “rolling review” permitiendo una evaluación continuada de los datos que se vayan generando de los diferentes estudios y ensayos clínicos del medicamento y así, una vez que se vaya a solicitar una autorización de comercialización, pueda concederse en un menor tiempo. De este modo, el procedimiento de evaluación de la solicitud de autorización de comercialización se redujo de los 210 días iniciales a tan solo 21 días para la vacuna Cominarty, 37 días para la COVID-19 Vaccine Moderna, 18 días para la COVID-19 Vaccine AstraZeneca y 24 días para la COVID-19 Vaccine Janssen. A esto se debe añadir que se concedieron a todas las vacunas una autorización condicional de comercialización, basándose en los requisitos de balance beneficio-riesgo positivo, probabilidad de que la farmacéutica proporcione los datos finales de los estudios en curso, existencia de una necesidad médica no cubierta y superación de las ventajas para la salud pública de la disponibilidad inmediata de esas vacunas a los riesgos de que se necesiten más datos. Aun así, la EMA también publicó los requisitos de eficacia y seguridad que debían tener las vacunas, así como el diseño de los ensayos clínicos para que se pudiera evaluar ese balance beneficio-riesgo desprendido de los datos anteriores, de forma objetiva y fiable.

Las medidas adoptadas para la vigilancia y evaluación del balance beneficio-riesgo para estas vacunas se han basado en un plan de Farmacovigilancia con unas actividades de detección de señales a partir de una mayor cantidad de bases de datos y recursos

comparado con el resto de productos medicinales, la contratación de centros de investigación para poder realizar un mayor número de estudios de seguridad y eficacia post-autorización y en poblaciones que no habían sido estudiadas en los ensayos clínicos pre-autorización, la presentación de informes en materia de seguridad mensuales y el uso de herramientas de comunicación para garantizar una rápida notificación al PRAC que permiten una mayor descripción y control de los problemas de seguridad previamente no conocidos, así como una evaluación continua y efectiva del balance beneficio-riesgo en aras de garantizar la seguridad de la salud pública a la vez que se previene una enfermedad causante de una pandemia.

Por tanto, la respuesta de la EMA a la pandemia por SARS-CoV-2 permite la priorización y aceleración de todos los procedimientos que tengan que ver con la regulación de las vacunas contra la COVID-19 y la comprobación de que estas vacunas son eficaces y seguras para la población. Así, se puede concluir que la respuesta de la EMA y de todos sus procesos han sido efectivas para poder combatir una enfermedad que tantas infecciones, muertes e impacto socioeconómico ha producido.

Esta respuesta de la EMA a la pandemia y todas las medidas reguladoras que propone son similares a las de otros organismos reguladores de medicamentos como la FDA. Esta organización, como respuesta a la pandemia por SARS-CoV-2, el 4 de febrero de 2020, la declaró como una emergencia de salud pública y propuso como medidas de respuesta a esta la de llevar a cabo la autorización para un uso de emergencia (EUA, por sus siglas en inglés “Emergency Use Authorization”) de cualquier producto medicinal destinado al diagnóstico, prevención o tratamiento de la COVID-19 (68). Esta EUA tiene muchas similitudes con la autorización condicional de comercialización de la EMA como son los requisitos de aprobación basados en la evidencia de eficacia para prevenir o tratar la enfermedad sin la necesidad de haber finalizado los estudios clínicos del medicamento, el balance beneficio-riesgo positivo y la inexistencia de un medicamento adecuado para la prevención o tratamiento de dicha enfermedad. Además, como en la EMA, se priorizan y aceleran los procedimientos que tengan que ver con la regulación de estas vacunas contra el SARS-CoV-2 (69). De esta manera, se puede observar como la respuesta de la EMA es la respuesta generalizada de los organismos reguladores para disponer de vacunas eficaces y seguras en el menor tiempo posible.

Con respecto a las limitaciones del trabajo, en primer lugar, existe el riesgo de que la reproducción de la búsqueda bibliográfica no sea posible debido a que no existe una estrategia de búsqueda basada en palabras clave, operadores booleanos y filtros en bases de datos ya que la búsqueda se ha llevado a cabo a lo largo de la plataforma digital oficial del organismo regulador. Por otro lado, dado que el tema del trabajo se refiere a la regulación de productos destinados a un uso específico en una situación excepcional y temporal, es probable que el trabajo expuesto no represente la realidad en el momento en el que la situación epidemiológica del SARS-CoV-2 sea más favorable.

Por ello, una propuesta de investigación futura sería la de describir el proceso regulador de las siguientes vacunas y productos medicinales en general contra la SARS-CoV-2 y

la nueva valoración del balance beneficio-riesgo una vez que exista un mayor porcentaje de población vacunada y la incidencia de la infección disminuya.

Como implicaciones para la práctica, teniendo en cuenta que una de las justificaciones para llevar a cabo esta revisión narrativa era la existencia de un importante porcentaje de la población que rechazaba la vacunación debido a su preocupación sobre la seguridad y eficacia de estas vacunas a causa de su rápido desarrollo y aprobación, se podrían utilizar los datos obtenidos para realizar proyectos de educación para la salud y reforzar la información en las campañas de vacunación sobre la eficacia y la seguridad que realmente tienen estos fármacos aun habiendo sido autorizados en un periodo de tiempo corto. Así, se podría mejorar la tasa de vacunación y contribuir a frenar la propagación de la infección por SARS-CoV-2 de manera más eficaz.

AGRADECIMIENTOS

A Pedro Guerra, por su contribución durante todo el proceso de tutorización en la elección del tema, consejos y recomendaciones sobre su realización, y por mostrar el mundo que existe detrás de cada medicamento, el regulador.

BIBLIOGRAFÍA

1. Khan M, Adil SF, Alkhatlan HZ, et al. COVID-19: A global challenge with old history epidemiology and progress so far. *Molecules* [Internet]. 23 de diciembre de 2020 [consultado el 3 de mayo de 2021]; 26(1): 1-25. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/1/39>
2. Ministerio de Sanidad, Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Enfermedad por coronavirus, COVID-19 [Internet]. 10 de febrero de 2020 [actualizado el 15 de enero de 2021; consultado el 3 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCoV/documentos/ITCoronavirus.pdf>
3. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 28 de abril de 2020 [consultado el 3 de mayo de 2021]; 20(1): 363-374. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41577-020-0311-8>
4. Tan W, Zhao X, Ma X, et al. A novel coronavirus genome identified in a cluster of pneumonia cases-Wuhan, China 2019-2020. *CCDC Weekly* [Internet]. 21 de enero de 2020 [consultado el 3 de mayo de 2021]; 2(4): 61-62. Disponible en: <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/doi/10.46234/ccdcw2020.017>
5. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* [Internet]. 24 de enero de 2020 [actualizado el 29 de enero de 2020; consultado el 3 de mayo de 2021]; 382(8): 727-733. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001017>
6. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 10 de diciembre de 2018 [consultado el 3 de mayo de 2021]; 17(3): 181-192. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41579-018-0118-9>
7. Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J* [Internet]. 5 de mayo de 2020 [consultado el 3 de mayo de 2021]; 133(9): 1015-1024. Disponible en: https://journals.lww.com/cmj/Fulltext/2020/05050/Identification_of_a_novel_coronavirus_causing.3.aspx
8. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Host and sources of endemic human coronaviruses. *Adv Virus Res* [Internet]. 16 de febrero de 2018 [consultado el 16 de mayo de 2021]; 100: 163-188. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065352718300010?via%3Dihub>
9. Huang AT, García B, Hitchings MDT, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: kinetics, correlates of protection, and association with severity. *Nat Commun* [Internet]. 17 de septiembre de 2020

- [consultado el 16 de mayo de 2021]; 11: 1-16. Disponible en:
<https://www.nature.com/articles/s41467-020-18450-4>
10. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* [Internet]. 30 de enero de 2020 [consultado el 16 de mayo de 2021]; 395(10224): 565-574. Disponible en:
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30251-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30251-8/fulltext)
 11. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* [Internet]. 24 de enero de 2020 [consultado el 16 de mayo de 2021]; 395(10223): 514-523. Disponible en:
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30154-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30154-9/fulltext)
 12. Ceylan Z. Estimation of COVID-19 prevalence in Italy, Spain, and France. *Sci Total Environ* [Internet]. 22 de abril de 2020 [consultado el 16 de mayo de 2021]; 729: 1-7. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0048969720323342?via%3Dihub>
 13. Rodríguez M, Rivas L, Quiles JL, et al. The spread of SARS-CoV-2 in Spain: hygienic habits, sociodemographic profile, mobility patterns and comorbidities. *Environ Res* [Internet]. 22 de septiembre de 2020 [consultado el 16 de mayo de 2021]; 192: 1-9. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935120311208?via%3Dihub>
 14. Ministerio de Sanidad, Dirección General de Salud Pública, Subdirección General de Sanidad Ambiental y Salud Laboral. Evaluación del riesgo de transmisión de SARS-CoV-2 mediante aerosoles. Medidas de prevención y recomendaciones [Internet]. 18 de noviembre de 2020 [consultado el 16 de mayo de 2021]. Disponible en:
https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCoV/documentos/COVID19_Aerosoles.pdf
 15. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación, Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Recomendaciones sobre el uso de mascarillas en la comunidad en el contexto del COVID-19 [Internet]. Tercera edición. 10 de junio de 2020 [consultado el 16 de mayo de 2021]. Disponible en:
https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCoV/documentos/Recomendaciones_mascarillas_ambito_comunitario.pdf
 16. Ministerio de Sanidad. Plan de respuesta temprana en un escenario de control de la pandemia por COVID-19 [Internet]. 16 de julio de 2020 [consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en:
https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCoV/documentos/COVID19_Plan_de_respuesta_temprana_escenario_control.pdf

17. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación, Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Manejo clínico del COVID-19: atención hospitalaria [Internet]. Quinta edición. 18 de junio de 2020 [consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCoV/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf
18. Pollán M, Pérez B, Pastor R, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. Lancet [Internet]. 6 de julio de 2020 [consultado el 24 de mayo de 2021]; 396(10250): 535-544. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31483-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31483-5/fulltext)
19. Byambasuren O, Cardona M, Bell K, et al. Estimating the extent of asymptomatic COVID-19 and its potential for community transmission: systematic review and meta-analysis. JAMMI [Internet]. 11 de diciembre de 2020 [consultado el 24 de mayo de 2021]; 5(4): 223-234. Disponible en: <https://jammi.utpjournals.press/doi/full/10.3138/jammi-2020-0030>
20. Saez M, Tobias A, Varga D, Barceló MA. Effectiveness of the measures to flatten the epidemic curve of COVID-19. The case of Spain. Sci Total Environ [Internet]. 18 de abril de 2020 [consultado el 24 de mayo de 2021]; 727: 1-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969720322786?via%3DiHub>
21. Fanelli D, Piazza F. Analysis and forecast of COVID-19 spreading in China, Italy and France. Chaos Solitons Fractals [Internet]. 21 de marzo de 2020 [consultado el 24 de mayo de 2021]; 134: 1-5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960077920301636?via%3DiHub>
22. Folgueira MD, Muñoz C, Alonso MA, Delgado R. SARS-CoV-2 infection in health care workers in a large public hospital in Madrid, Spain, during March 2020 [Internet]. medRxiv; 27 de abril de 2020 [consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20055723v2.full>
23. Primeros casos investigados en España por COVID-19. Informe COVID-19 nº1 [Internet]. España: CNE; RENAVE; ISCIII; 11 de febrero de 2020 [consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20COVID-19.%20N%20c2%ba%201_11febrero2020_ISCIII.pdf
24. Primeros casos investigados en España por COVID-19. Informe COVID-19 nº10 [Internet]. España: CNE; RENAVE; ISCIII; 16 de marzo de 2020 [consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/>

- [EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20COVID-19.%20N%c2%ba%2010_16marzo2020_ISCIII.pdf](#)
25. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Valoración de la declaración del brote de nuevo coronavirus 2019 (n-CoV) una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII) [Internet]. 31 de enero de 2020 [consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCoV/documentos/Valoracion_declaracion_emergencia_OMS_2019_nCoV.pdf
 26. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII); Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de COVID-19 [Internet]. 26 de febrero de 2021 [consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCoV/documentos/COVID19_Estrategia_vigilancia_y_control_e_indicadores.pdf
 27. COVID-19 situation update worldwide, as of week 19, updated 20 May 2021 [Internet]. European Center for Disease Prevention and Control; [actualizado el 20 de mayo de 2021; consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>
 28. Di Genaro F, Murri R, Vladimiro F, et al. Attitudes towards anti-SARS-CoV-2 vaccination among healthcare workers: results from a national survey in Italy. Viruses [Internet]. 26 de febrero de 2021 [consultado el 24 de mayo de 2021]; 13(3): 371-381. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4915/13/3/371>
 29. History of EMA [Internet]. The Netherlands: European Medicines Agency; [consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/history-ema>
 30. Who we are [Internet]. The Netherlands: European Medicines Agency; [consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/who-we-are>
 31. What we do [Internet]. The Netherlands: European Medicines Agency; [consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do>
 32. Robinson E, Jones A, Lesser I, Daly M. International estimates of intended uptake and refusal of COVID-19 vaccines: a rapid systematic review and meta-analysis of large nationally representative samples. Vaccine [Internet]. 6 de febrero de 2021 [consultado el 24 de mayo de 2021]; 39(15): 2024-2034. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X21001407?via%3Dihub>
 33. Khubchandani J, Sharma S, Price JH, et al. COVID-19 vaccination hesitancy in the United States: a rapid national assessment. J Community Health [Internet]. 3 de enero de 2021 [consultado el 24 de mayo de 2021]; 46(1): 270-277. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10900-020-00958-x>

34. Urrunaga D, Bendezu G, Herrera P, et al. Cross-sectional analysis of COVID-19 vaccine intention, perceptions and hesitancy across Latin America and the Caribbean. *Travel Med Infect Dis* [Internet]. 16 de abril de 2021 [consultado el 24 de mayo de 2021]; 41(1): 1-11. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1477893921001009?via%3Dihub>
35. European Medicines Agency (EMA). EMA plan for emerging health threats. EMA/863454/2018 [Internet]. 10 de diciembre de 2018 [consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-plan-emerging-health-threats_en.pdf
36. European Medicines Agency (EMA). Mandate, objectives and rules of procedure of the COVID-19 EMA pandemic Task Force (COVID-ETF). EMA/166423/2020 [Internet]. 31 de marzo de 2020 [consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/mandate-objectives-rules-procedure-covid-19-ema-pandemic-task-force-covid-etf_en.pdf
37. European Medicines Agency (EMA); European Commission (EC); Heads of Medicines Agencies (HMA). European Medicines Regulatory Network COVID-19 Business Continuity Plan. EMA/199630/2020 [Internet]. 10 de septiembre de 2020 [consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-regulatory-network-covid-19-business-continuity-plan_en.pdf
38. European Medicines Agency (EMA). Questions and answers on the Pilot Project “OPEN”. EMA/73033/2021 [Internet]. 3 de febrero de 2021 [consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-pilot-project-open_en.pdf
39. European Medicines Agency (EMA). EMA initiatives for acceleration of development support and evaluation procedures for COVID-19 treatments and vaccines. EMA/213341/2020 [Internet]. 25 de marzo de 2021 [consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-initiatives-acceleration-development-support-evaluation-procedures-covid-19-treatments-vaccines_en.pdf
40. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency guidance for applicants seeking scientific advice and protocol assistance. EMA/4260/2001 [Internet]. Décima revisión. 19 de octubre de 2020 [consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-guidance-applicants-seeking-scientific-advice-protocol-assistance_en.pdf
41. European Medicines Agency (EMA). Decision of the Executive Director on fee reductions for scientific advice requests on products for the prevention and/or treatment of COVID-19. EMA/133106/2021 [Internet]. 15 de marzo de 2021

- [consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/decision-executive-director-fee-reductions-scientific-advice-requests-products-prevention/treatment-covid-19_en.pdf
42. European Medicines Agency (EMA). Assessment report. COVID-19 Vaccine Moderna. EMA/15689/2021 Corr.1 [Internet]. 11 de marzo de 2021 [consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf
43. European Medicines Agency (EMA). Assessment report. COVID-19 Vaccine AstraZeneca. EMA/94907/2021 [Internet]. 29 de enero de 2021 [consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf
44. European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Cominarty. EMA/707383/2020 Corr.1 [Internet]. 19 de febrero de 2021 [consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf
45. European Medicines Agency (EMA). Assessment report. COVID-19 Vaccine Janssen. EMA/158424/2021 [Internet]. 11 de marzo de 2021 [consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-janssen-epar-public-assessment-report_en.pdf
46. Regulation (EC) n° 1901/2006 of the European Parliament and of the Council, of 12 December 2006, on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (ECC) n° 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) n° 726/2004. Official Journal of the European Union [Internet]. 27 de diciembre de 2006 [consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en:
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf
47. European Medicines Agency (EMA). Paediatric investigation plan or a waiver from pre-submission to start of procedure. SOP/H/3451 [Internet]. 15 de febrero de 2017 [actualizado el 15 de febrero de 2020; consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/sop/standard-operating-procedure-paediatric-investigation-plan-waiver-pre-submission-start-procedure_en.pdf
48. European Commission. Guideline on the format and content of applications for agreement or modification of a paediatric investigation plan and requests for waivers or deferrals and concerning the operation of the compliance check and on criteria for assessing significant studies. Official Journal of the European Union [Internet]. 27 de septiembre de 2014 [consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/2014_c338_01/2014_c338_01_en.pdf

49. European Medicines Agency (EMA). Paediatric investigation plan or a waiver from start of procedure to clock-stop or PDCO opinion. SOP/H/3452 [Internet]. 1 de diciembre de 2017 [actualizado el 1 de diciembre de 2020; consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/sop/standard-operating-procedure-paediatric-investigation-plan-waiver-start-procedure-clock-stop-pdco_en.pdf
50. European Medicines Agency (EMA). Paediatric investigation plan from re-start of procedure to PDCO opinion. SOP/H/3453 [Internet]. 1 de diciembre de 2017 [actualizado el 1 de diciembre de 2020; consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/sop/standard-operating-procedure-paediatric-investigation-plan-re-start-procedure-after-clock-stop-pdco_en.pdf
51. European Medicines Agency (EMA). EMA decision-making process for decisions on Paediatric Committee opinions. SOP/H/3455 [Internet]. 15 de diciembre de 2017 [actualizado el 15 de diciembre de 2020; consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/sop/standard-operating-procedure-european-medicines-agency-decision-making-process-decisions-paediatric_en.pdf
52. European Medicines Agency (EMA). Opinion of the Paediatric Committee on the agreement of a paediatric investigation plan and a deferral. EMA/PDCO/529326/2020 [Internet]. 30 de noviembre de 2020 [consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0481/2020-ema-decision-30-november-2020-agreement-paediatric-investigation-plan-granting-deferral-mrna_en.pdf
53. European Medicines Agency (EMA). Opinion of the Paediatric Committee on the agreement of a paediatric investigation plan and a deferral. EMA/PDCO/612040/2020 [Internet]. 29 de enero de 2021 [consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0059/2021-ema-decision-5-february-2021-agreement-paediatric-investigation-plan-granting-deferral-covid-19_en.pdf
54. European Medicines Agency (EMA). Opinion of the Paediatric Committee on the agreement of a paediatric investigation plan and a deferral. EMA/PDCO/585708/2020 [Internet]. 25 de noviembre de 2020 [consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0480/2020-ema-decision-27-november-2020-agreement-paediatric-investigation-plan-granting-deferral-highly_en.pdf
55. European Medicines Agency (EMA). Opinion of the Paediatric Committee on the agreement of a paediatric investigation plan and a deferral. EMA/PDCO/531022/2020 [Internet]. 11 de diciembre de 2020 [consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0003/2021-ema->

- [decision-5-january-2021-agreement-paediatric-investigation-plan-granting-deferral-covid-19_en.pdf](#)
56. European Medicines Agency (EMA). Compliance check of an agreed paediatric investigation plan. SOP/H/3456 [Internet]. 15 de diciembre de 2017 [consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/sop/standard-operating-procedure-compliance-check-agreed-paediatric-investigation-plan_en.pdf
57. Food and Drug Administration (FDA); European Medicines Agency (EMA). FDA/EMA common commentary on submitting an initial Paediatric Study Plan (iPSP) and Paediatric Investigation Plan (PIP) for the prevention and treatment of COVID-19 [Internet]. 2 de junio de 2020 [consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/fda/ema-common-commentary-submitting-initial-paediatric-study-plan-ipsp-paediatric-investigation-plan_en.pdf
58. Regulation (EC) n° 726/2004 of the European Parliament and of the Council, of 31 March 2004, laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. Official Journal of the European Union [Internet]. 30 de abril de 2004 [consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:en:PDF>
59. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency pre-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure. EMA/821278/2015 [Internet]. 16 de abril de 2021 [consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-pre-authorisation-procedural-advice-users-centralised-procedure_en-0.pdf
60. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, of 6 November 2001, on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal of the European Communities [Internet]. 28 de noviembre de 2001 [consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:311:0067:0128:en:PDF>
61. Commission Regulation (EC) n° 507/2006, of 29 March 2006, on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) n° 726/2004 of the European Parliament and of the Council. Official Journal of the European Union [Internet]. 30 de marzo de 2006 [consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R0507&qid=1621872294715&from=EN>

62. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement Commission Regulation (EC) n° 507/2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) n° 726/2004. EMA/CHMP/509951/2006 [Internet]. 25 de febrero de 2016 [consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-scientific-application-practical-arrangements-necessary-implement-commission-regulation-ec/2006-conditional-marketing-authorisation-medicinal-products-human-use-falling_en.pdf
63. European Medicines Agency (EMA). EMA considerations on COVID-19 vaccine approval. EMA/592928/2020 [Internet]. 16 de noviembre de 2020 [consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-considerations-covid-19-vaccine-approval_en.pdf
64. Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council, of 15 December 2010, amending, as regards pharmacovigilance, Directive 83/2001/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal of the European Union [Internet]. 31 de diciembre de 2010 [consultado el 27 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32010L0084&qid=1622102923765&from=EN>
65. European Medicines Agency (EMA). Pharmacovigilance Plan of the EU Regulatory Network for COVID-19 Vaccines. EMA/333964/2020 [Internet]. 2020 [consultado el 27 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/pharmacovigilance-plan-eu-regulatory-network-covid-19-vaccines_en.pdf
66. European Medicines Agency (EMA). Consideration on core requirements for RMPs of COVID-19 vaccines. EMA/544966/2020 [Internet]. 2020 [consultado el 27 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/consideration-core-requirements-rmps-covid-19-vaccines_en.pdf
67. European Medicines Agency (EMA); Heads of Medicines Agency (HMA). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). EMA/838713/2011 [Internet]. Segunda revisión. 2 de julio de 2012 [actualizado el 28 de marzo de 2017; consultado el 27 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev-2_en.pdf
68. U.S. Department of Health and Human Services, Office of the Secretary. Declaration under the Public Readiness and Emergency Preparedness Act for medical countermeasures against COVID-19. Federal Register [Internet]. 17 de marzo de 2020 [consultado el 24 de mayo de 2021]; 85(52): 15198-15203.

Disponible en: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2020-03-17/pdf/2020-05484.pdf>

69. Food and Drug Administration (FDA). Emergency Use Authorization of medical products and related authorities [Internet]. Enero de 2017 [consultado el 24 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/97321/download>